



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 209/96, A61K 31/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/15556 (43) Date de publication internationale: 1er mai 1997 (01.05.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01666 (22) Date de dépôt international: 24 octobre 1996 (24.10.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/12533 24 octobre 1995 (24.10.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marboeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FOULON, Loïc [FR/FR]; 14, rue de l'Ousse, F-31120 Pinsaguel (FR). GARCIA, Georges [FR/FR]; 76, chemin de la Bergerie, F-34110 Frontignan (FR). SERRADEIL-LE GAL, Claudine [FR/FR]; 45, avenue des Troubadours, F-31750 Escalquens (FR). VALETTE, Gérard [FR/FR]; 8, rue de Montségur, F-31120 Lacroix-Falgarde (FR). (74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: 3-SPIRO-INDOLIN-2-ONE DERIVATIVES AS VASOPRESSIN AND/OR OXYTOCIN RECEPTOR LIGANDS (54) Titre: DERIVES 3-SPIRO-INDOLIN-2-ONE COMME LIGANDS DES RECEPTEURS DE LA VASOPRESSINE ET/OU DE L'OXYTOCINE		
(57) Abstract		
<p>Indolin-2-one derivatives of formula (I), wherein W is a -CH₂- or -SO₂- group; Cy, taken together with the carbon to which it is attached, forms a saturated or unsaturated non-aromatic C₃₋₁₂ hydrocarbon ring optionally fused or substituted by one or more C₁₋₇ alkyl groups that may substitute a single carbon atom one or more times, or by a C₃₋₆ spirocycloalkyl; T is C₁₋₄ alkylene optionally interrupted by C₃₋₆ cycloalkylene, said alkylenes optionally being substituted one or more times on the same carbon atom by C₁₋₃ alkyl, or T is a direct bond; Z is particularly an amino group; and R₁ and R₂ as well as R₃ and R₄ are hydrogen or substituents, e.g. halogen, alkyl, etc. Said derivatives may be used in drugs having vasopressin and/or oxytocin receptor affinity.</p>		<p style="text-align: right;">(I)</p>
(57) Abrégé		
<p>L'invention a pour objet des dérivés d'indolin-2-one de formule (I) dans laquelle W représente un groupe -CH₂- ou -SO₂; Cy constitue avec le carbone auquel il est lié un cycle hydrocarboné non aromatique en C₃₋₁₂, saturé ou insaturé, éventuellement condensé ou substitué par un ou plusieurs groupes (C₁₋₇)alkyles, lesdits groupes pouvant substituer une ou plusieurs fois le même atome de carbone ou par un spirocycloalkyle en C₃₋₆; T représente un (C₁₋₄)alkylène éventuellement interrompu par un (C₃₋₆)cycloalkylène, lesdits alkylènes étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois sur le même atome de carbone par un (C₁₋₃)alkyle; ou bien T représente une liaison directe; Z représente notamment un groupe amino; R₁ et R₂ ainsi que R₃ et R₄ sont soit l'hydrogène, soit des substituants, tels que par exemple un halogène, un alkyle, etc. Application: médicaments ayant une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Bésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

**DERIVES 3-SPIRO-INDOLIN-2-ONE COMME LIGANDS DES RECEPTEURS
DE LA VASOPRESSINE ET/OU DE L'OCYTOCINE**

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolin-2-one, un procédé pour leur préparation. Ces nouveaux dérivés sont en général pourvus
5 d'affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine et peuvent donc constituer des principes actifs de compositions pharmaceutiques.

La vasopressine est une hormone connue pour son effet antidiurétique et son effet dans la régulation de la pression artérielle. Elle stimule plusieurs types de récepteurs : V_1 (V_{1a} , V_{1b} ou V_3), V_2 . Ces récepteurs sont localisés dans le foie, les vaisseaux
10 (coronaires, rénaux, cérébraux), les plaquettes, le rein, l'utérus, les glandes surrénales, le système nerveux central, l'hypophyse. L'ocytocine a une structure peptidique proche de celle de la vasopressine. Les récepteurs de l'ocytocine se trouvent aussi sur le muscle lisse de l'utérus ; ils se trouvent également sur les cellules myoépithéliales de la glande mammaire, dans le système nerveux central et dans le rein. La localisation des différents
15 récepteurs est décrite dans : Jard S. et al., "Vasopressin and oxytocin receptors : an overview in Progress" dans *Endocrinology*, Imura H. and Shizume K. ed., *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1988, 1183-1188, ainsi que dans les articles suivants : *Presse Médicale*, 1987, 16 (10), 481-485, *J. Lab. Clin. Med.*, 1989, 114 (6), 617-632 et *Pharmacol. Rev.*, 1991 43 (1), 73-108. La vasopressine exerce ainsi des effets
20 hormonaux, cardiovasculaires, hépatiques, rénaux, antidiurétiques, agrégants et des effets sur les systèmes nerveux central et périphérique, sur les sphères utérine et intestinale et sur le système oculaire et pulmonaire. L'ocytocine intervient dans la parturition, la lactation et le comportement sexuel.

Les antagonistes des récepteurs V_2 de la vasopressine (appelés également
25 "AVP-2-antagonistes" ou "antagonistes V_2 ") sont préconisables comme puissants aquarétiques qui interviennent spécifiquement sur la réabsorption rénale de l'eau sans entraîner de fuites électrolytiques (Na^+ , K^+) comme le font les diurétiques classiquement utilisés en clinique, tels que le furosemide ou l'hydrochlorothiazide. Ces derniers entraînent après un traitement prolongé des hypokaliémies et hyponatrémies.

30 Le premier antagoniste des récepteurs V_2 de l'arginine-vasopressine (ci-après dénommée AVP) : l'OPC-31260, est actuellement en cours de développement clinique. La comparaison des effets de l'OPC-31260 aux diurétiques classiques, tel que le furosemide, démontre que, tant chez l'animal (Yoshitaka Y. et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1992, 105, 787-791) que chez l'homme (Akihiro O. et al., *J. Clin. Invest.*,
35 1993, 92, 2653-2659, Akihiro O. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 272, 546-551)

un tel composé favorise sélectivement la diurèse aqueuse et n'affecte pas, ou très peu aux fortes doses, l'excrétion des ions.

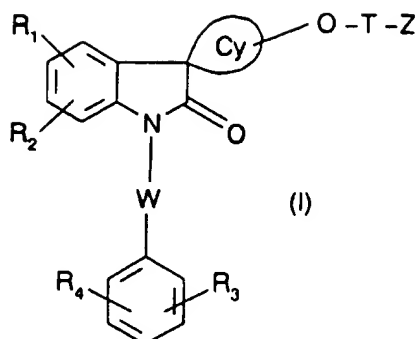
Des dérivés d'indolin-2-one ont été décrits dans la littérature. A titre d'exemple, on peut citer le brevet ZA 830952 qui décrit des dérivés utiles comme antihypertenseurs qui inhibent l'enzyme de conversion, le brevet FR 1509373 qui décrit des composés diurétiques pourvus d'un effet sur l'excrétion du potassium.

Plusieurs demandes de brevet ou brevets décrivent également des séries de composés non peptidiques possédant une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. C'est le cas par exemple de EP 382185 qui décrit des dérivés de carbostyryle qui sont des antagonistes de la vasopressine utiles comme vasodilatateurs, hypotenseurs, diurétiques et antiagrégants plaquettaires ; de EP 444945 qui décrit des dérivés de spiropipéridine utiles notamment dans la dysménorrhée ; de EP 514667 qui décrit des dérivés de benzazépine utiles notamment dans les troubles de la fonction rénale, dans l'hyponatrémie, le diabète ou encore dans le traitement et la prophylaxie de l'hypertension et dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ; de JP 03127732 qui décrit des dérivés d'indoles comme antagonistes de la vasopressine.

Des dérivés de benzyle ou sulfonylindoline et d'indole ont également été décrits comme antagonistes de la vasopressine. A cet effet, on peut citer les documents EP 469984, EP 526348, EP 636608, EP 636609, WO 93/15051 et WO 95/18105, mais ces documents ne décrivent pas des composés actifs de façon sélective sur le récepteur AVP-2.

Il a été maintenant trouvé que certaines indolinones présentent une excellente affinité vis-à-vis des récepteurs de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. Ces nouvelles indolin-2-ones sont en général des AVP-2-antagonistes puissants et sélectifs. De plus, compte-tenu de leur structure et en particulier de la présence de diverses fonctions polaires, notamment des fonctions salifiables, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans l'eau qui leur confère une activité pharmacologique améliorée et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques injectables.

Ainsi, selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne de nouvelles indolin-2-ones répondant à la formule :



dans laquelle :

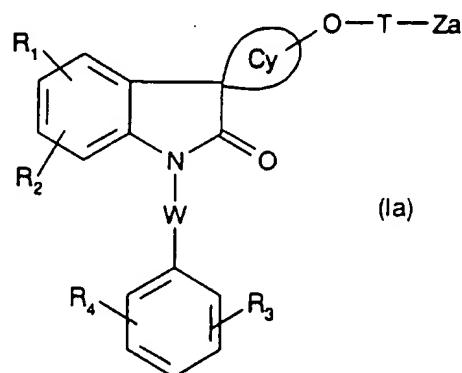
- R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un hydroxyle ; un halogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)alkylthio ; un (C₁-C₇)polyfluoroalcoxy ; un (C₃-C₇)cycloalkyloxy ; un (C₃-C₇)cycloalkylthio ; un cycloalkylméthoxy ou un cycloalkylméthylthio dans lesquels le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un nitro ; un cyano ;
- R₃ et R₄ indépendamment l'un de l'autre substituent une ou plusieurs fois le groupe phényle et représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un halogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un (C₁-C₇)polyhalogénoalkyle ; un phényle ou un benzyle ; un cyano ; un nitro ; un groupe -NR₅R₆ ; un hydroxyamino ; un hydroxyle ; un groupe OR₇ ; un groupe SR₇ ; un groupe -COOR₈ ; un groupe -CONR₉R₁₀ ; un groupe -CSNR₉R₁₀, l'un au moins des radicaux R₃ et R₄ étant différent de l'hydrogène ;
- R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un (C₁-C₇)thiocarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylthiocarbonyle ; un benzoyle ; un thiénylcarbonyle ; un furylcarbonyle ; un (C₁-C₇)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R₉ et R₁₀ ou bien R₅ et R₆ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, pyrroline, pyrrole, indoline, indole, pipéridine ;
- R₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un benzoyle ; un benzylcarbonyle ;
- R₈ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;

- R₉ et R₁₀ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe hydroxy (C₁-C₄)alkyle ; un pyridyle ; un phényle ; un thiényle ; un furyle ; ou bien R₉ et R₁₀ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un
- 5 groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, pipéridine ou pipérazine non substitués ou substitués par des (C₁-C₄)alkyles ; ou un (C₄-C₇)azacycloalkyle ;
- W représente un groupe -CH₂- ou -SO₂- ;
- Cy constitue, avec le carbone auquel il est lié, un cycle hydrocarboné non aromatique en C₃-C₁₂, saturé ou insaturé, éventuellement condensé ou substitué
- 10 par un ou plusieurs groupes (C₁-C₇)alkyles, lesdits groupes pouvant substituer une ou plusieurs fois le même atome de carbone ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₆ ;
- T représente un (C₁-C₄)alkylène éventuellement interrompu par un (C₃-C₆)cycloalkylène, lesdits alkylènes étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois sur le même atome de carbone par un (C₁-C₃)alkyle ; ou bien T
- 15 représente une liaison directe ;
- Z représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ; -N⁺R₁₁R₁₂(C₁-C₄)alkyle (A⁻), (A⁻) étant un anion, de préférence Cl⁻, Br⁻, I⁻ ou CH₃SO₄⁻ ; -N(O)R₁₁R₁₂ ; un groupe -COOR₁₁ ; un groupe -NR₁₁COR₁₂, un (C₁-C₄)alkyloxy-carbonylamino ; un benzyloxy-carbonyl-
- 20 amino ; un groupe -CONR₁₁R₁₂ ; étant entendu que lorsque T représente un méthylène ou une liaison directe, Z ne peut pas être -NR₁₁R₁₂ ; -N⁺R₁₁R₁₂(C₁-C₄)alkyle ; -N(O)R₁₁R₁₂ ; -NR₁₁COR₁₂ ; un (C₁-C₄)alkyloxy-carbonylamino ; un benzyloxy-carbonylamino ;
- R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un phényle ; un (C₁-C₃)alkylène-
- 25 cycloalkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un (C₁-C₃)alkylène-phényle, lesdits groupes pouvant éventuellement être mono- ou poly-substitués par R₁₃ ;
- ou bien R₁₁ et R₁₂ constituent éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, pipérazinone, morpholine, morpholinone, thiomorpholine,
- 30 hexahydroazépine éventuellement mono ou polysubstitué par R₁₃ ; ou un thiomorpholine 1,1-dioxyde ou un thiomorpholine 1-oxyde ou bien R₁₂ représente une pyrrolidone ou une pipéridone ;
- R₁₃ représente un groupe hydroxyle ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un thiol ; un (C₁-C₄)alkylthio ; un (C₁-C₄)alkylsulfinyle ; un (C₁-C₄)alkylsulfonyle ; un
- 35 benzyloxy ou un hydroxyalkyloxy ; un groupe -NR₁₄R₁₅ dans lequel R₁₄ et R₁₅ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₁-

C₄)alkyloxycarbonyle ou un benzyloxycarbonyle ; un carboxy ; un (C₁-C₄)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ; un amidino ; un guanidino ; un imidazolyle ; un thiényle ; un pyridyle ; un indolyle ; un tétrahydroisoquinolyle ;

5 ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates.

Parmi ces composés, on préfère les composés de formule (Ia) ci-après :



dans laquelle :

- 10 - R₁ à R₄, W, T et Cy sont tels que définis ci-dessus pour les composés de formule (I) ;
 - Z représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ; -N⁺R₁₁R₁₂(C₁-C₄)alkyle (A⁻), (A⁻) étant un anion, de préférence Cl⁻, Br⁻, I⁻ ou CH₃SO₄⁻ ; -N(O)R₁₁R₁₂ ; un groupe -COOR₁₁ ; un groupe -NR₁₁COR₁₂ ; un (C₁-C₄)alkyloxycarbonylamino ; un benzyloxycarbonylamino ; un groupe -CONR₁₁R₁₂ ;
- 15 - R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un phényle ; un (C₁-C₃)alkylène-cycloalkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un (C₁-C₃)alkylènephényle, lesdits groupes pouvant éventuellement être mono- ou poly-substitués par R₁₃ ;
 ou bien R₁₁ et R₁₂ constituent éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont
- 20 liés un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, pipérazinone, morpholine, morpholinone, thiomorpholine, hexahydroazépine éventuellement mono ou polysubstitué par R₁₃ ; ou un thiomorpholine 1,1-dioxyde ou un thiomorpholine 1-oxyde ;
- R₁₃ représente un groupe hydroxyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un thiol ; un (C₁-C₄)alkylthio ; un (C₁-C₄)alkylsulfinyle ; un (C₁-C₄)alkylsulfonyl ; un groupe -NR₁₄R₁₅ dans lequel
- 25 R₁₄ et R₁₅ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; un carboxy ; un carbamoyle ; un amidino ; un guanidino ; un imidazolyle ; un thiényle ; un pyridyle ; un indolyle ; un tétrahydroisoquinolyle ;
 ainsi que leurs sels.

Les solvates et hydrates des composés de formule (Ia) ci-dessus sont également préférés.

Dans les composés de formule (Ia), lorsque T représente un groupe méthylène ou une liaison directe, Z ne peut pas être un $-NR_{11}R_{12}$; $-^+NR_{11}R_{12}(C_1-C_4)$ alkyle ; $-N(O)R_{11}R_{12}$; $-NR_{11}COR_{12}$; un (C_1-C_4) alkyloxycarbonylamino ou un benzyloxycarbonylamino.

Selon la présente invention, par " (C_1-C_7) alkyle" ou " (C_1-C_6) alkyle", on entend un alkyle droit ou ramifié ayant 1 à 7 atomes de carbone ou respectivement 1 à 6 atomes de carbone.

Les cycles hydrocarbonés non aromatiques en C_3-C_{12} comprennent les radicaux mono- ou poly-cycliques, condensés ou pontés, saturés ou insaturés, éventuellement terpéniques. Ces radicaux sont éventuellement mono- ou poly-substitués par un (C_1-C_4) alkyle. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple les cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle. Les radicaux polycycliques incluent par exemple le norbornane, l'adamantane, l'hexahydroindane, le norbornène, le dihydrophénalène, le bicyclo [2.2.1]heptane, le bicyclo [3.3.1]nonane ; le tricyclo [5.2.1.0^{2,6}]décane.

Le groupe phényle constitutif du substituant $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ et R_{12} peut être non substitué, mono- ou di-substitué par un (C_1-C_7) alkyle, de préférence méthyle, un trifluorométhyle, un (C_1-C_7) alcoxy, de préférence méthoxy ou éthoxy, un halogène ou trisubstitué par un (C_1-C_7) alkyle, un (C_1-C_7) alcoxy ou un halogène.

Selon la présente invention, par halogène on entend un atome choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le fluor ou le chlore.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou des carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type axial-équatorial ou Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce composé.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui

forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) comprennent également des sels avec
5 des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalinoterreux, comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

10 Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus.

Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénols, thiols ou des
15 acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protective Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

On peut citer par exemple des groupements protecteurs temporaires des amines benzyles, carbamates (tels que *tert*-butyloxycarbonyl clivables en milieu
20 acide, benzyloxycarbonyl, clivables par hydrogénéolyse), des acides carboxyliques (esters d'alkyle tels méthyle ou éthyle, *tert*-butyle hydrolysables en milieu basiques ou acides, benzyliques hydrogénéolysables), des alcools ou des phénols (tels que des éthers de tétrahydropyranyle ou méthyloxyméthyle ou méthyléthoxyméthyle, *tert*-butyl et benzyle) et se référer aux méthodes générales bien connues décrites dans
25 Protective Groups, cité ci-dessus.

On préférera selon la présente invention les groupements protecteurs temporaires clivables en milieu acide ou en milieu neutre et par hydrogénéolyse.

Les groupes protecteurs permanents sont ceux qui sont stables dans les conditions de clivage cités ci-dessus et qui sont susceptibles d'être présents dans les
30 produits finaux. De tels groupes O-protecteurs ou N-protecteurs sont constitués par les groupes (C₁-C₇)alkyle, phényle. Les groupes N-protecteurs permanents incluant également les groupes (C₁-C₅)alcanoyles et les groupes aroyles, tel que le benzoyle.

Les composés (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres
35 fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs autres étapes.

Les composés de formule (I) dans lesquels les diverses fonctions polaires, notamment les fonctions salifiables qui améliorent la solubilité et/ou la disponibilité dans l'eau sont de préférence portés par le groupe -T-Z.

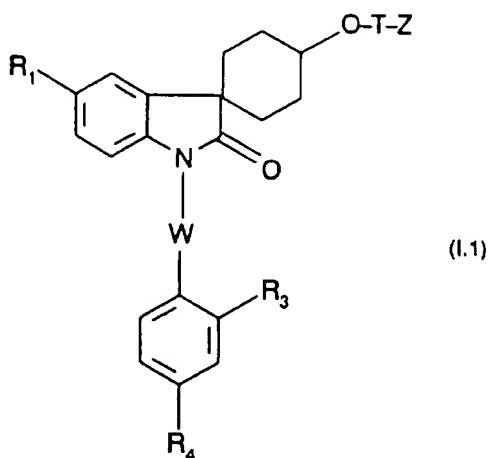
Les composés de formule (I) dans lesquels le substituant R_1 est en position 5 de l'indolin-2-one et dans lesquels R_2 représente l'hydrogène sont des composés préférés.

Egalement préférés sont les composés de formule (I) dans lesquels R_1 est en position 5 et représente un atome de chlore ou un groupe éthoxy et R_2 représente l'hydrogène.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_3 représente l'hydrogène ou un méthoxy et R_4 représente un groupe méthoxy, diéthyluréido, *tert*-amylcarbamoyl et *tert*-butylcarbamoyl en position 4 du cycle benzénique sont des composés préférés. Parmi ces composés, ceux dans lesquels R_3 est en position 2 sont préférés.

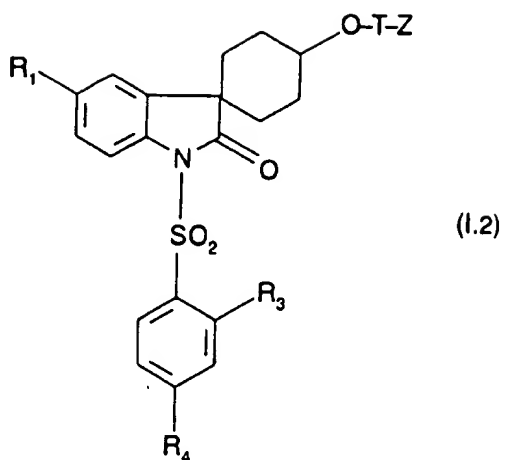
Sont également préférés les composés de formule (I) dans laquelle Cy représente un cyclohexane et le groupe -O-T-Z est en position 4 dudit cyclohexane par rapport au carbone spiro.

De façon particulière, on préfère les composés de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W, T et Z sont tels que définis pour (I) et leurs sels, solvates ou hydrates.

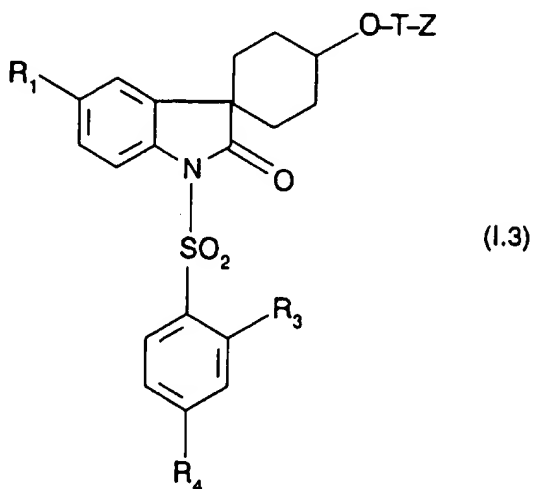
Plus particulièrement préférés sont les composés de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , T et Z sont tels que définis pour (I) et leurs sels, solvates ou hydrates.

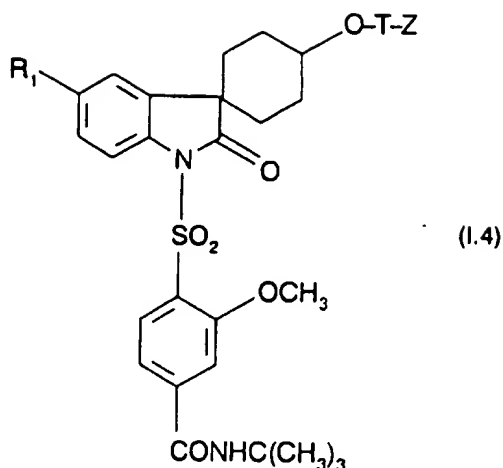
5

Tout particulièrement préférés sont les composés de formule :



10 dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), T représente un (C_1 - C_3)alkylène et Z représente un groupe amino, un 2-hydroxyéthylamino, un 2-(2-hydroxy)éthoxyéthylamino, un morpholinyne ou un groupe carboxylique, et leurs sels, solvates ou hydrates.

Plus particulièrement préférés sont les composés de formule :



dans laquelle R_1 , T et Z sont tels que définis pour (I) et leurs sels, solvates et hydrates.

Les composés de formules (I.1), (I.2), (I.3) ou (I.4) dans lesquelles Z a la
 5 signification de Z_a et leurs sels sont également des composés préférés. Il en est de même pour leurs solvates ou hydrates.

Les composés de formules (I.1), (I.2), (I.3) et (I.4) dans lesquelles :

- R_1 représente un atome de chlore ou un groupe éthoxy ;
- T représente un (C_1-C_3) alkylène et Z représente un groupe amino, un 2-
 10 hydroxyéthylamino, un 2-(2-hydroxy)éthoxyéthylamino, un morpholinyle ou un groupe carboxylique, sont particulièrement préférés.

Sont également préférés les composés de formule (I.1), (I.2) et (I.3) dans lesquelles :

- R_1 représente un atome de chlore ou un groupe éthoxy ;
- 15 - R_3 représente l'hydrogène ou un méthoxy ;
- R_4 représente un groupe méthoxy, diéthyluréido, *tert*-amylcarbamoyl, et *tert*-butylcarbamoyl.

Parmi ces composés, on préfère ceux dans lesquels T représente un (C_1-C_3) alkylène et Z représente un groupe amino, un 2-hydroxyéthylamino, un 2-(2-
 20 hydroxy)éthoxyéthylamino, un morpholinyle ou un groupe carboxylique.

Tout particulièrement préférés sont les produits de formule (I), (I.1), (I.2), (I.3) et (I.4) dans lesquels Cy représente un cyclohexane et pour lesquels le groupe O-T-Z est en position 4 dudit cyclohexane par rapport au carbone spiro, notamment les composés ci-après :

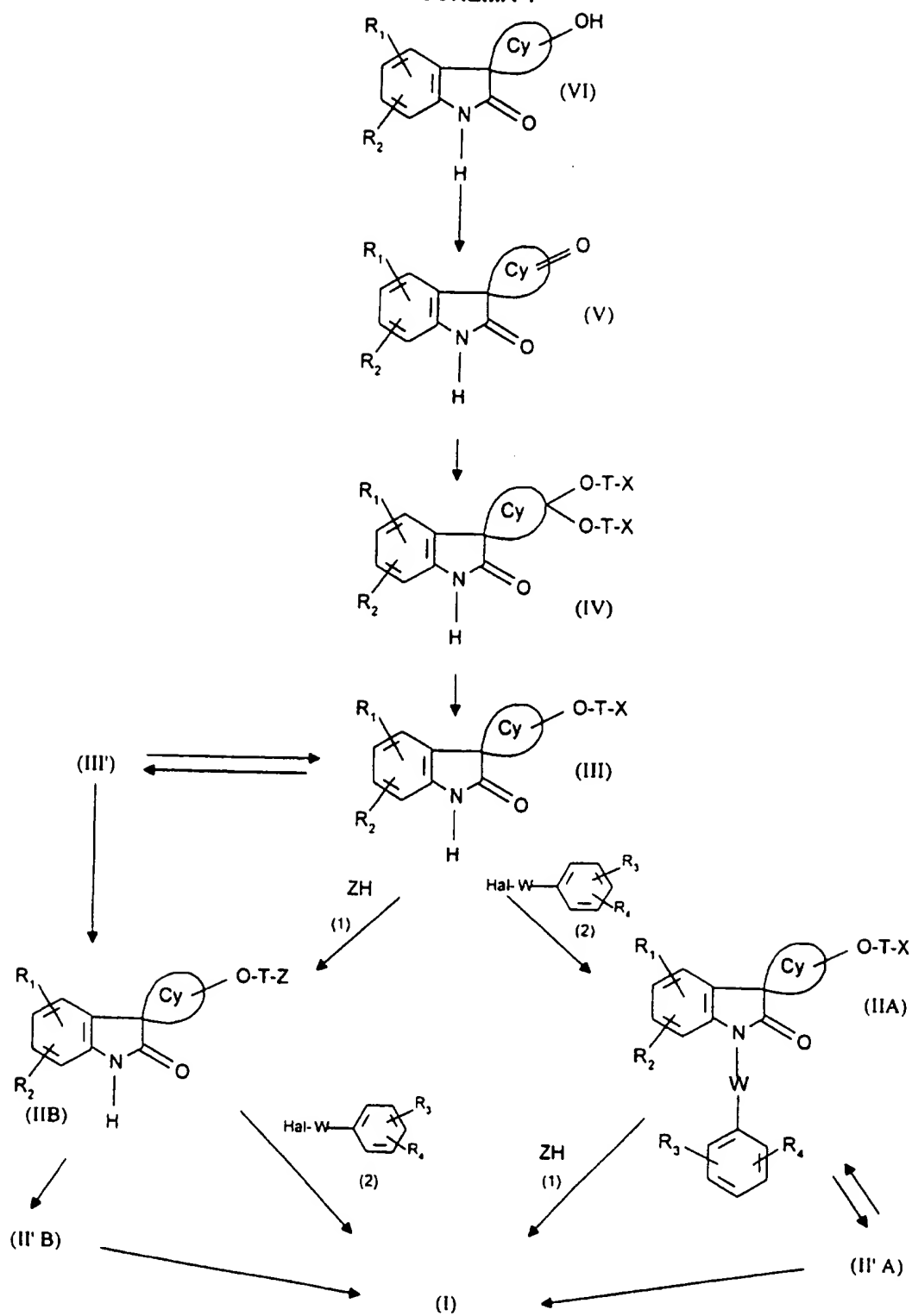
- 25 * 5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-aminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)amino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzène sulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-(4-carboxyméthoxy)cyclohexane]-1-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-carboxyéthyloxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-diméthylaminoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-éthoxypipéridino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(N,N-diméthylglycylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Chloro-3-spiro-[4-(N-(3-diméthylaminopropyl)carbamoylméthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-diméthylaminobutrylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyéthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(L-γ-glutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(L-pyroglutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
- * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables étant particulièrement adaptés pour l'utilisation dans des formulations pharmaceutiques.

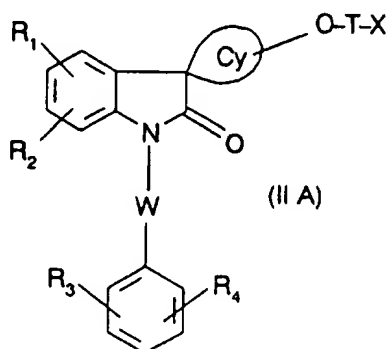
Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon le SCHEMA 1 ci-après.

SCHEMA 1



La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon l'invention, caractérisé en ce que :

(1) soit on fait réagir sur un composé de formule :



5

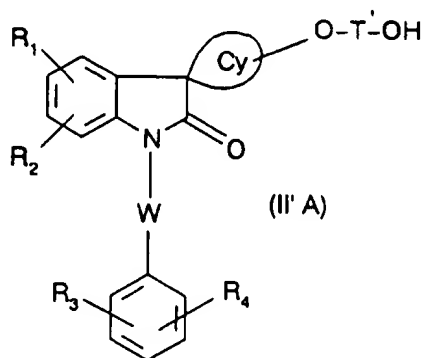
dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W , Cy et T sont tels que définis pour (I) et dans lequel X est un groupe nucléofuge, tel qu'un halogène, de préférence brome, chlore ou iode, ou un dérivé d'acide sulfonique, tel que tosyloxy, mésoxy avec un dérivé de formule ZH (1) dans lequel Z est tel que défini pour (1) comportant une fonction nucléophile capable de déplacer X , par exemple une amine primaire ou secondaire, de préférence

10

secondaire, dans des solvants polaires, tels que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile, à des températures comprises entre 0° et $120^\circ C$, ou bien X représente un groupe réductible, tel qu'un azido que l'on réduit ensuite en amino ;

15

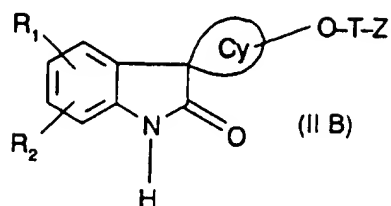
(2) soit lorsque $Z = -COOH$ on fait réagir un composé de formule :



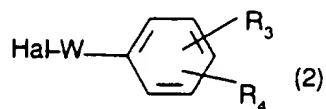
dans laquelle R_1 , R_2 , W , R_3 , R_4 , et Cy sont tels que définis pour (I) et T' représente $T-CH_2-$ avec un oxydant, tel que l'oxyde de chrome dans un solvant acide, tel que l'acide acétique dilué à une température comprise entre 0° et $100^\circ C$, les bichromates alcalins ou les permanganates alcalins ou alcalino terreux ;

20

(3) soit on fait réagir un composé de formule :

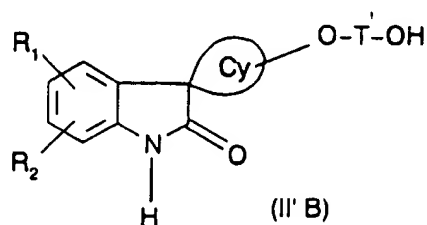


- 5 dans lequel R_1 , R_2 , Cy, T et Z sont tels que définis pour (I) avec un composé de formule :



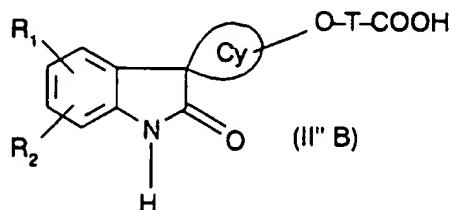
- dans lequel W, R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène en présence d'un hydrure métallique comme par exemple l'hydrure de sodium ou d'un alcoolate alcalin comme par exemple le *tert*-butylate de potassium à des températures comprises entre -40° et 25°C , dans un solvant anhydre tel que le tétrahydrofurane ;

(4) soit lorsque $Z = -\text{COOH}$ on fait réagir un composé de formule :



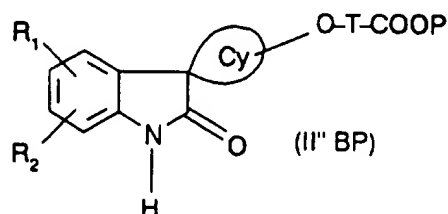
15

dans laquelle R_1 , R_2 , et Cy sont tels que définis précédemment pour (I) et T' représente $\text{T}-\text{CH}_2$ avec un oxydant décrit ci-dessus pour la transformation de (II' A) en (I) puis ensuite, on protège éventuellement l'acide ainsi obtenu de formule :



20

dans lequel R_1 , R_2 , Cy et T sont tels que définis précédemment pour (I) par un groupement protecteur de l'acide carboxylique pour obtenir l'intermédiaire de formule :



5

dans lequel R_1 , R_2 , Cy et T sont tels que définis pour (I) et P représente un groupe protecteur choisi parmi un alkyle, tel qu'un *tert*-butyle ou un benzyle et on soumet enfin ce composé (II'BP) à l'action d'un dérivé de formule (2), pour obtenir après déprotection un composé (I) ; qui est éventuellement transformé en l'un de ses sels

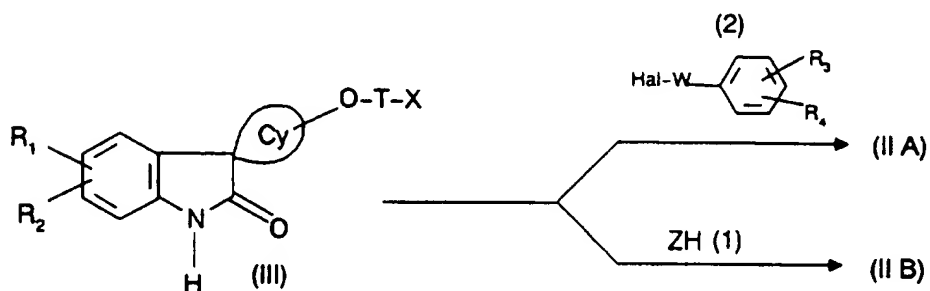
10

selon les techniques bien connues de l'homme du métier.

Les composés (II A) et (II B) peuvent être préparés à partir des composés (III) selon le SCHEMA 2 suivant :

SCHEMA 2

15



Les composés (II A) peuvent être préparés à partir de l'indolin-2-one (III) avec un halogénure de benzènesulfonyle lorsque W représente un groupe $-SO_2-$ ou avec un halogénure de benzyle lorsque W représente un groupe $-CH_2-$ dans un solvant anhydre, tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane en présence d'un hydrure métallique, tel que l'hydrure de sodium ou d'un alcoolate alcalin comme par exemple le *tert*-butylate de potassium à des températures comprises entre -40° et $25^\circ C$.

Les composés (II A) peuvent être également préparés à partir des alcools (II' A) selon des méthodes générales connues. On peut citer par exemple des

25

5 systèmes triphénylphosphine / tétrachlorure de carbone selon Angew. Chem. Int. Ed., 1975, 14, 801 ou triphénylphosphine / C(Hal)₄ dans lequel Hal représente un halogène en présence de pyridine selon Carbohyd. Res., 1978, 61, 511 ou par
réaction avec un halogénure d'aryle- ou d'alkyl-sulfonyle en présence d'une base
dans un solvant inerte. Les groupes X peuvent s'échanger : par exemple on peut
transformer un groupe sulfonate en un halogénure, tel qu'un dérivé de l'iode par une
réaction avec un iodure alcalin tel que l'iodure de sodium selon J. Chem. Soc., 1949,
326. Lorsque X représente un halogène on peut transformer l'halogénure (II A) en
alcool (II' A) par substitution par un ion nitrate qui est ensuite réduit en présence d'un
10 catalyseur métallique, tel que le palladium sur charbon selon la méthode décrite dans
J. Med. Chem., 1995, 38, 130-136.

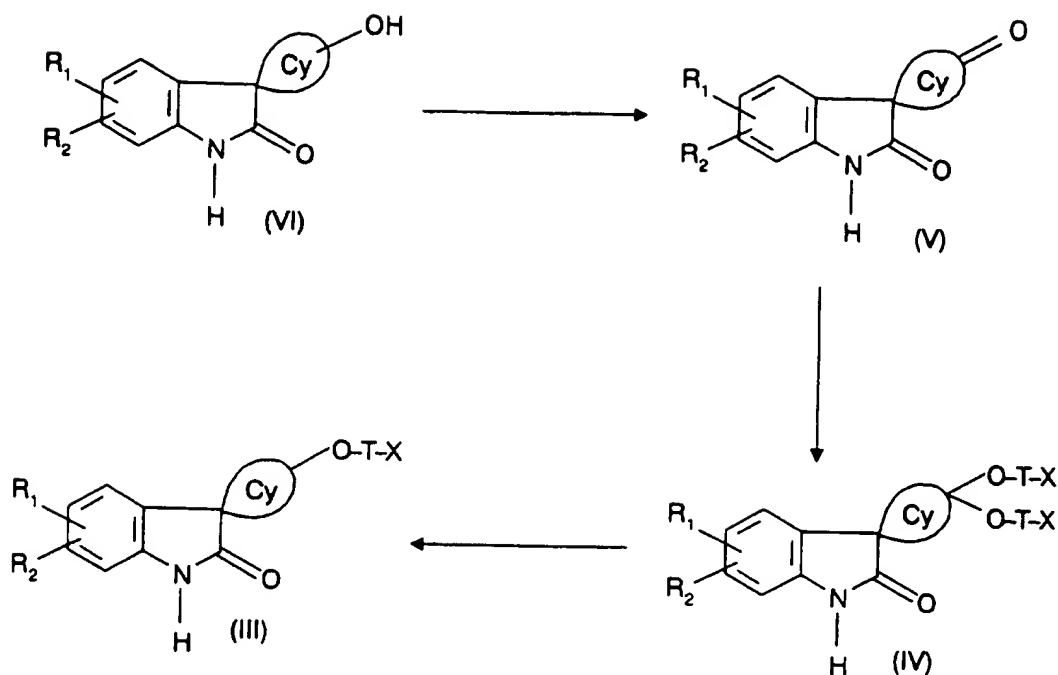
On peut également préparer les composés de formule (II' A) à partir des
indolin-2-ones (III') correspondantes par réaction avec les réactifs (2) dans les
conditions déjà décrites pour la transformation des composés (III) en (II A). La fonction
15 alcool de (III') sera temporairement protégée (composés III' P), par exemple par un
groupe protecteur, tel que méthyle ou tétrahydropyranyle selon EP 636 608.

Les composés (II B) peuvent être préparés à partir de l'indolin-2-one (III) par
substitution du groupe nucléofuge X par un dérivé ZH(1) tel que par exemple une
amine primaire ou secondaire, dans des solvants polaires, tels que le
20 diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile, à des températures
comprises entre 0° et 120°C en fonction de la nature du nucléophile et du nucléofuge.

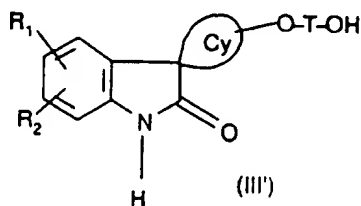
Les composés (II B) pour lesquels -TZ représente -T-COOH sont préparés
à partir d'un alcool (III') dans lequel T' représente T-CH₂- en oxydant l'alcool (III')
selon les conditions décrites pour la transformation de (II'A) en (I).

25 Les composés (III), sont originaux et font partie de l'invention. Ils peuvent être
préparés selon le SCHEMA 3 réactionnel ci-après :

SCHEMA 3



- 5 Ainsi, les indolin-2-ones (III) peuvent être obtenues par réduction des acétals (IV) dans des conditions douces par exemple selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1987, 52, 2594-2596 par l'action du borohydrure de zinc en présence de chlorure de triméthylsilane dans des éthers ou des solvants chlorés, tels que par
- 10 exemple le dichlorométhane, ou par l'action du complexe diméthylsulfure. BH_3 en présence de triflate de triméthylsilyle dans les éthers ou le dichlorométhane selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 1993, 58, 6756-6765, ou à partir des alcools (III') :



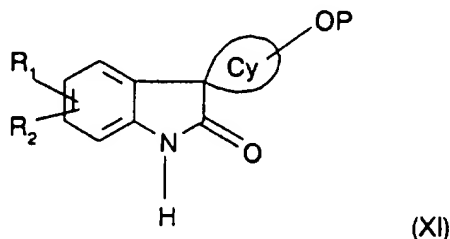
- 15 dans laquelle R_1 , R_2 , Cy et T sont tels que définis pour (I) selon les méthodes citées précédemment pour la transformation de (II' A) en (II A).

Les acétals (IV) sont préparés par des réactions bien connues par exemple à partir d'une cétone (V) sur un alcool par catalyse acide en milieu déshydratant. On

peut opérer par élimination azéotropique d'eau ou en présence de tamis moléculaires selon Synthesis 1972, 419.

Les cétones (V) peuvent être préparées à partir des alcools secondaires correspondants (VI) selon les nombreuses méthodes bien connues de l'homme de l'art mettant par exemple en jeu des oxydants tels que l'oxyde de chrome en milieu acétique ou des complexes de l'oxyde de chrome tels que le chlorochromate de pyridinium dans des solvants inertes tels que l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane ou bien encore par hydrolyse des acétals (IV').

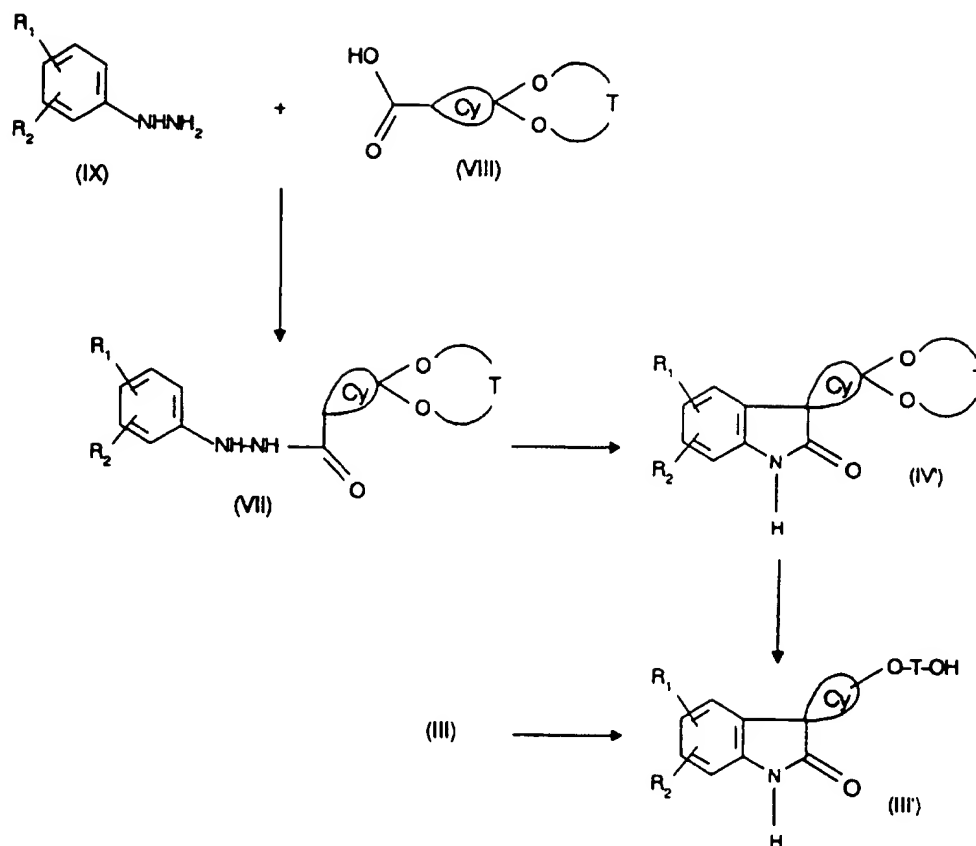
Les alcools (VI) peuvent être obtenus à partir des composés correspondants dont la fonction hydroxy est protégée, par exemple par un groupe méthoxyméthyle ou tétrahydropyranyle. Ces composés sont décrits dans EP 636608 ou obtenus de manière similaire. On soumet les composés ainsi protégés de formule :



à une hydrolyse chlorhydrique dans un alcool, tel que le méthanol ou l'éthanol ou dans un éther tel que le tétrahydrofurane à des températures comprises entre -5° et 70°C.

Les composés (III') peuvent être préparés selon le SCHEMA 4 ci-après :

SCHEMA 4



Comme pour la préparation des composés (III) à partir des acétals (IV) on peut préparer les composés (III') à partir d'un acétal cyclique (IV') tel qu'un dioxolane qui est obtenu à partir d'un hydrazide (VII).

On peut également transformer un halogénure (III) en (III') selon les méthodes déjà citées pour la transformation des composés (II A) en composés (II'A).

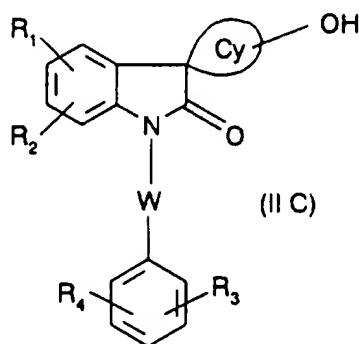
A l'inverse, et comme pour les méthodes déjà citées pour la transformation des composés (II'A) en (II A) on peut également transformer les alcools (III') en composés (III) dans lesquels X est un groupe nucléofuge tel que alkyle ou benzènesulfonate par réaction avec un halogénure d'alkyle ou de phénylsulfonyle dans des solvants inertes en présence d'une amine tertiaire ou dans la pyridine.

Les composés (III') peuvent être transformés en composés (III' P) dont la fonction alcool est protégée comme indiqué précédemment. Les composés (III'P) peuvent également avec les réactions décrites précédemment être transformés en composés (II A) dans lesquels X est un alcool protégé temporairement.

Les composés (IV') dans lesquels T est au moins égal à $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ peuvent être préparés à partir des cétones (V) par réaction avec un diol $\text{HO}-\text{T}-\text{OH}$ selon les conditions citées pour la transformation de (V) en (IV). Les composés (IV') peuvent également être obtenus directement à partir des hydrazides correspondants (VII) par une réaction de Brunner décrite par Moore R.F. et al., J. Chem. Soc., 1951, 3475-3478, par exemple par chauffage dans des solvants tels que la quinoléine en présence d'un oxyde métallique ou alcalino-terreux comme l'oxyde de calcium. On peut également procéder par chauffage dans des solvants inertes tels que la tétraline, le naphthalène ou le 1,2,3,4-tétraméthylbenzène selon la méthode décrite par Wolff J. et al., Tetrahedron, 1986, 42, (15), 4267-4272, à partir d'un sel de lithium préparé au préalable dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane à basse température.

Ces dérivés de phénylhydrazide (VII) peuvent être obtenus à partir d'une phénylhydrazine (IX), qui sont des composés connus ou préparés selon des méthodes connues, et de dérivés des acides carboxyliques (VIII), tels que les esters, chlorures ou anhydrides mixtes obtenus par réaction d'un chloroformiate d'alkyle, de préférence isobutyle, en présence d'une base selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art. Les acides (VIII) sont connus ou préparés selon des méthodes connues.

Une alternative pour la synthèse des composés (I) dans lesquels T représente $-\text{CH}_2-$ et Z représente un groupe $-\text{COOZ}_1$ dans lequel Z_1 représente l'hydrogène, un (C_1-C_3) alkyle ou un benzyle, consiste à utiliser un alcool de formule :



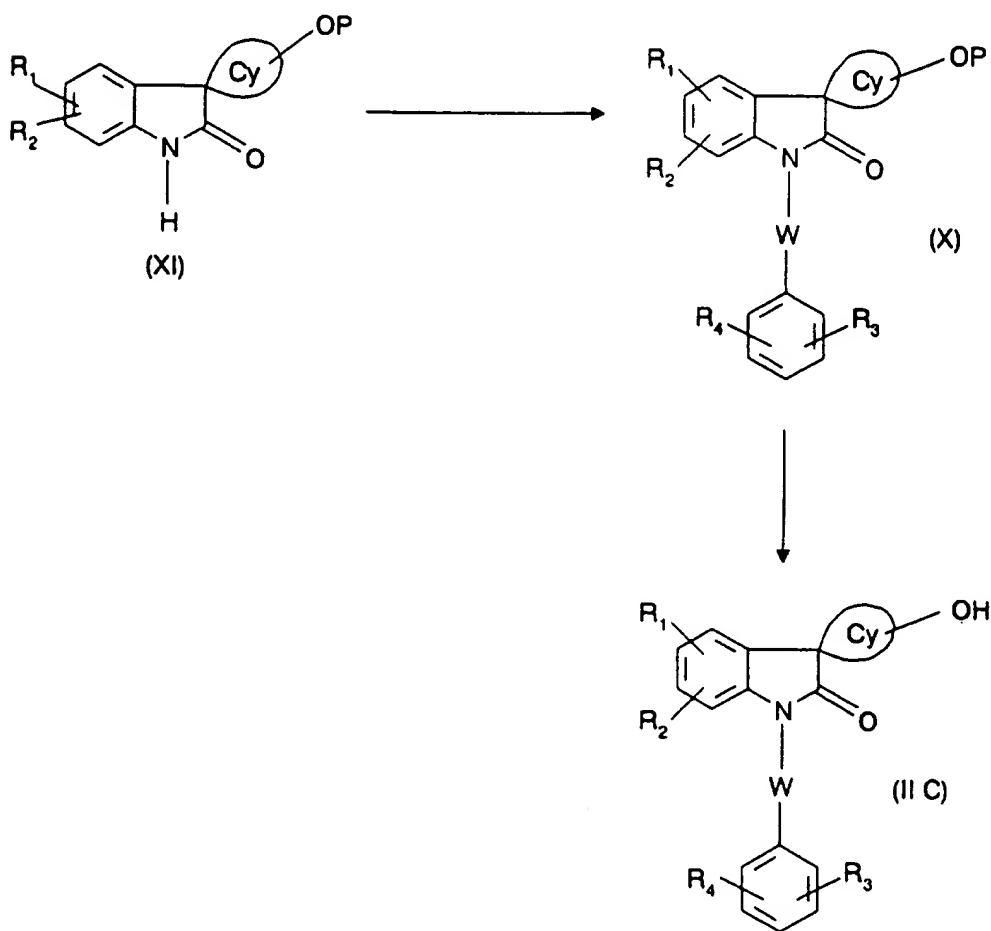
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W et Cy sont tels que définis pour (I), qui sont des produits connus ou préparés selon EP 636609, sur lesquels on fait une alkylation avec un alkylant puissant tel qu'un trifluorométhanesulfonate de formule $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO Alk}$ (3) généré *in situ* par réaction du triflate d'argent sur le dérivé halogéné correspondant dans lequel Alk représente un (C_1-C_4) alkyle, dans des solvants halogénés tels que dichlorométhane ou le tétrachlorure de carbone en présence d'une

base telle que la 2,6-di-*tert*-butylpyridine selon la méthode décrite pour les trifluorométhanesulfonates d'alkyles dans Carbohydrate Research, 1975, 44, C5-C7.

L'ester ainsi obtenu peut être échangé ou clivé dans les conditions générales déjà citées.

5 Les alcools (II C) peuvent être préparés selon le SCHEMA 5 suivant :

SCHEMA 5



10

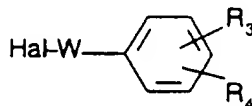
Les alcools (II C) peuvent être préparés à partir des composés protégés (X) par déprotection dans les mêmes conditions que pour la transformation des composés (XI) en composés (VI).

Les composés (X) sont obtenus à partir des composés (XI) selon le procédé décrit dans EP 636608 avec les halogénures (2) selon les conditions déjà décrites pour la transformation des composés (II B) en (I) et des composés (III) en (II A).

On peut également transformer un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I) portant un résidu polyfonctionnel tel que défini pour Z, en particulier pour $-NR_{11}COR_{12}$ ou pour $-CONR_{11}R_{12}$ en procédant selon les méthodes connues de la synthèse peptidique décrite par exemple par Bodansky M., dans Principles of Peptide Synthesis 2nd ed., 1993 ; et Bodansky M., dans Peptide Chemistry dans Springer Verlag ; ainsi ces méthodes permettent d'éviter la racémisation des centres asymétriques portés éventuellement par les aminoacides.

Les réactifs ZH de formule (1) sont commerciaux ou préparés selon des méthodes connues.

Les dérivés de formule (2) :



sont également préparés selon des méthodes connues. Notamment, les halogénures de benzènesulfonyle dans lesquels $W = -SO_2-$ et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment pour (I) sont préparés par des méthodes connues. Ainsi par exemple, le chlorure de 4-diméthylaminobenzènesulfonyle est préparé selon Sukenik C.N. et al., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858. Plus généralement, les halogénures de benzènesulfonyle substitués par un groupe diméthylamino sont connus ou préparés par des méthodes connues ; le chlorure de 4-benzyloxybenzènesulfonyle est préparé selon EP 229 566.

Le chlorure d'alcoxybenzènesulfonyle est préparé à partir de l'alcoxybenzènesulfonate de sodium, lui-même préparé par action d'un halogénure d'alkyle sur l'hydroxybenzènesulfonate de sodium.

On obtient les halogénures de benzènesulfonyle selon Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184, à partir des dérivés de l'aniline substitués par le même groupement, lesdits dérivés de l'aniline étant eux-mêmes obtenus à partir des dérivés nitrés correspondants.

L'halogénure de benzènesulfonyle (2) dans lequel le substituant en position 4 représente un groupe $-NHCON(CH_2CH_3)_2$ peut être préparé par action de l'acide chlorosulfonique sur la N',N'-diéthyl-N-phénylurée, elle-même obtenue par réaction de l'aniline avec le chlorure de diéthylcarbamoyle.

Dans le cas où R_3 ou R_4 représentent un carbamoyle N-substitué, on peut condenser un composé (2) dans lequel R_3 est un précurseur d'acide carboxylique, tel que N-benzylcarbamoyle, déprotéger le groupement protecteur par hydrogénolyse puis condenser avec l'amine désirée ou bien préparer directement (2) dans lequel R_3 à la valeur attendue. On opère généralement à partir des anilines correctement choisies, elles mêmes étant obtenues par réduction des dérivés nitrés correspondants.

Les anilines sont diazotées dans les conditions classiques par l'acide nitreux et mises en réaction avec du SO_2 en présence de chlorure cuivrique selon J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 1253.

Les halogénures de benzyle dans lesquels W représente $-CH_2-$ sont connues ou préparées selon des méthodes connues. On peut citer par exemple J.V. Rajanbabu, J. Org. Chem., 1986, 51, 1704-1712 et les publications citées dans EP 636609.

D'une manière générale, les dérivés halogénométhylbenzène peuvent être préparés par action des N-halogénosuccinimides sur les dérivés de méthylbenzène correspondants et selon EP 229566.

La réaction est effectuée dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de dibenzoyle. On peut également préparer un dérivé d'halogénométhylbenzène à partir d'un dérivé d'hydroxyméthylbenzène correspondant par action du tribromure de phosphore dans l'éther ou par action du chlorure de thionyle.

On obtient les composés (3) à partir d'un iodoacétate d'alkyle et d'un sel de l'acide trifluorométhane sulfonique tel que le sel d'argent selon Chem. Reviews, 1977, 77.

Les ammoniums quaternaires, les dérivés N-oxydes, S-oxydes et les sulfones des composés (I) font partie de l'invention et sont préparés classiquement respectivement par réaction avec un halogénure d'alkyle, par oxydation avec de l'eau oxygénée ou un peracide, tel que l'acide peracétique ou métachloroperbenzoïque dans des solvants inertes.

Les composés de formule (I) peuvent comporter des fonctions amines ou acides qui peuvent être transformées en fonctions amides par réactions avec respectivement des dérivés d'acides ou d'amides pouvant comporter des carbones asymétriques. On se référera alors aux réactions de couplage non racémisantes bien connues de l'homme de l'art notamment dans la synthèse peptidique et on consultera Wunsch E., dans Methoden der Organischen Chemie (Synthese von Peptiden), 1974, 15, band 1+2, Thieme Verlag, Stuttgart ou Jones J.H., dans The Peptides, 1979, 1,

65-104, Gross E., Meienhofer J., Academic Press, ou M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis et Peptide Chemistry, 1993, Springer Verlag.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligands de récepteurs.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs V_1 de la vasopressine a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode décrite dans Lynch C.J. et al., J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844-2851. Cette méthode consiste à étudier le déplacement de la vasopressine tritiée fixée aux sites V_1 de membranes de foie de rat.

De même, l'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs de l'ocytocine a été déterminée *in vitro* par déplacement d'un analogue radioiodé de l'ocytocine fixé aux récepteurs d'une préparation membranaire de glandes mammaires de rates en gestation, selon une technique proche de celle décrite par Elands J. et al. dans Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207.

L'affinité des composés (I) selon l'invention pour les récepteurs V_2 a été mesurée sur une préparation membranaire de rein de boeuf selon une méthode adaptée de Crause P. et al., Molecular and Cellular Endocrinology, 1982, 28, 529-541 et de Stassen F.L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1982, 233, 50-54.

Les composés selon l'invention inhibent la fixation de l'arginine-vasopressine tritiée, aux récepteurs de la préparation membranaire. Les CI_{50} des composés selon l'invention sont faibles, allant généralement de 10^{-5} à 10^{-9} M.

L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs de la vasopressine des composés selon l'invention, administrés par voie orale, a été évaluée chez le rat normalement hydraté (souche Sprague-Dawley) selon la technique décrite dans Br. J. Pharmacol., 1992, 105, 787-791. L'effet diurétique, observé en général pour les composés de formule (I) et, pour certains de ces composés, à des doses inférieures ou égales à 10 mg/kg, montre que les composés de formule (I) constituent une série de puissants antagonistes V_2 .

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives et leur toxicité est donc compatible avec leur utilisation médicale comme médicaments.

Les composés selon la présente invention permettent, soit de mimer, soit
5 d'inhiber, de façon sélective, les effets de la vasopressine et/ou de l'ocytocine. Parmi ces composés les antagonistes des récepteurs de la vasopressine peuvent intervenir sur la régulation de la circulation centrale et périphérique, notamment les circulations coronaire, rénale et gastrique, ainsi que sur la régulation hydrique et la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH). Les agonistes de la
10 vasopressine peuvent remplacer avantageusement la vasopressine ou ses analogues dans le traitement du diabète insipide ; ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'énurésie, et dans la régulation de l'hémostase : traitement de l'hémophilie, du syndrome de Von Willebrand, antidote des agrégants plaquettaires, Laszlo F.A., Pharmacol. Rev., 1991, 43, 73-108. Drug
15 Investigation, 1990, 2 (suppl. 5), 1-47. Les hormones elles-mêmes : la vasopressine et l'ocytocine ainsi que certains de leurs analogues peptidiques ou non peptidiques sont utilisés en thérapeutique et ont montré leur efficacité (Vasopressin. Gross P. et al. ed. John Libbey Eurotext, 1993, en particulier 243-257 et 549-562. Laszlo F.A. and Laszlo F.A. Jr., Clinical perspectives for
20 vasopressin antagonists, Drug News Perspect., 1993, 6 (8) ; North W.G., J. Clin. Endocrinol., 1991, 73, 1316-1320. Legros J.J. et al., Prog. Neuro-Pharmacol. Biol. Psychiat., 1988, 12, 571-586 ; Andersson K.E. et al., Drugs Today, 1988, 24 (7), 509-528 ; Stump D.L. et al., Drugs, 1990, 39, 38-53 ; Caltabiano S. et al., Drugs Future, 1988, 13, 25-30 ; Mura Y. et al., Clin. Nephrol. 1993, 40, 60-61 ;
25 Faseb J., 1994, 8 (5), A587 : 3398).

Ce type de molécules antagonistes V_2 à profil aquarétique possède un large éventail d'indications thérapeutiques et constitue une innovation majeure dans les traitements de l'insuffisance cardiaque, des hyponatrémies, des
30 désordres hydriques, des rétentions d'eau, etc. Ce type de composé peut remplacer avantageusement les diurétiques classiques dans toutes les pathologies où ils sont préconisés chez l'homme et chez l'animal. On peut aussi envisager avec de telles molécules le traitement de l'hypertension en association avec des anti-hypertenseurs d'autres classes thérapeutiques comme par exemple des β -bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore
35 des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles notamment dans le traitement des affections des systèmes nerveux central et périphérique, du système cardiovasculaire, du système endocrinien et hépatique, de la sphère rénale, de la sphère gastrique et intestinale et pulmonaire, en ophtalmologie et dans les troubles du comportement sexuel, chez l'homme et chez l'animal.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, d'un solvate ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvates et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique

ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

- 5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme
10 antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

- 15 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui
20 contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération prolongée).

- 25 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de différentes affections vasopressine-dépendantes ou ocytocine-dépendantes ainsi que dans les dysfonctionnements de la sécrétion de la vasopressine ou d'ocytocine, les affections cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance circulatoire,
30 l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose ou le vasospasme coronaire, en particulier chez le fumeur, les angines instables et PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), l'ischémie cardiaque, les dérèglements de l'hémostase notamment l'hémophilie, le syndrome de Von Willebrand ; les affections du système nerveux central, la migraine, le vasospasme cérébral, l'hémorragie cérébrale, les oedèmes
35 cérébraux, la dépression, l'anxiété, la boulimie, les états psychotiques, les troubles de la mémoire par exemple ; les rénopathies et les dysfonctionnements rénaux comme

les oedèmes, le vasospasme rénal, la nécrose du cortex rénal, le syndrome néphrotique, les hyponatriémies, l'hypokaliémie, le diabète, le syndrome de Schwartz-Bartter ou la lithiase rénale ; les affections du système gastrique, comme le vasospasme gastrique, l'hypertension portale, l'hépatocirrhose, les ulcères, la

5 pathologie des vomissements, par exemple la nausée y compris la nausée due à une chimiothérapie, le mal des transports, ou encore le syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH), le diabète insipide et l'énurésie ; les affections du système hépatique tel que les cirrhoses du foie ; les ascites abdominales et tous les désordres provoquant une rétention d'eau anormale ; les

10 désordres surrénaliens (maladie de Cushing) et en particulier l'hypercorticisme et l'hyperaldostéronémie. Les compositions selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des troubles du comportement sexuel, dans la surcharge pondérale ou l'excès de poids et l'obésité en remplaçant avantageusement les diurétiques classiques déjà utilisés pour cette indication. Chez la femme, les

15 compositions selon l'invention peuvent être utilisées pour traiter la dysménorrhée ou le travail prématuré. On peut également utiliser les compositions selon l'invention dans le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules, des encéphalopathies hyponatriémiques, de la maladie de Raynaud, du syndrome de Menière, du syndrome pulmonaire, du glaucome et de la prévention de la cataracte et dans les traitements

20 post-opératoires, notamment après une chirurgie abdominale, cardiaque ou hémorragique.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles

25 dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions

30 pharmaceutiques contenant un composé selon l'invention associé à un composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antagoniste de l'angiotensine II, un inhibiteur de la rénine. On peut également associer un composé selon l'invention, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un alpha-1-

35 bloquant ou diurétique. De telles compositions seront utiles en particulier dans le traitement de l'hypertension ou de la défaillance cardiaque. On peut également

associer deux composés selon l'invention : un antagoniste spécifique du récepteur V_1 à un antagoniste spécifique de l'ocytocine ou un antagoniste V_1 et un antagoniste V_2 ou un antagoniste V_2 et un agoniste V_1 .

5 De façon avantageuse les compositions de la présente invention contiennent un produit de formule (I.1), (I.2), (I.3) ou (I.4) ci-dessus ou un de ses sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable. Chacun de ces composés peut également être associé à un antagoniste spécifique de l'angiotensine II de préférence à l'irbésartan.

10 Ces associations permettront de renforcer les activités thérapeutiques des composés selon l'invention.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

15 Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le DMSO- d_6 sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m.

Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes :

s = singulet

m = multiplet

t = triplet

20 q = quintuplet

PREPARATION 1***Alcools de formule (VI)***

5-Ethoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one. *Composé (VI.1)*

- On chauffe à 40° durant 3 heures une solution de 22 g de 5-éthoxy-3-spiro-
5 (4-méthoxyméthylloxycyclohexane)indolin-2-one préparé selon EP 636608 dans 130 ml de méthanol et 9 ml d'acide chlorhydrique concentré (36 %). On refroidit le mélange réactionnel, puis successivement on essore, rince à l'éther diéthylique et sèche le précipité pour obtenir l'isomère polaire du produit attendu ; F = 225°C. On
ajoute 50 ml d'eau au filtrat, puis successivement on évapore le méthanol, extrait au
10 dichlorométhane, lave les phases organiques à l'eau, sèche et évapore pour obtenir le produit attendu sous forme d'un mélange d'isomères ; F = 170°C.

5-Chloro-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-one. *Composé (VI.2)*

- On procède selon le même mode opératoire que précédemment à partir de la 5-
15 chloro-3-spiro-(4-méthoxyméthylloxycyclohexane)indolin-2-one préparé à partir de 5-chloroindolin-2-one selon la méthode décrite dans EP 636608. On isole après extraction au dichlorométhane le produit attendu sous forme d'un mélange d'isomères ; F = 260°C

20 PREPARATION 2***Cétones de formule (V)***

5-Ethoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one. *Composé (V.1)*

- On dissout 3,8 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)indolin-2-
one (VI.1) (mélange d'isomères) et 5,8 ml de pyridine dans 250 ml d'acétate d'éthyle
25 et on ajoute 6,3 g de chlorochromate de pyridinium adsorbé sur 29 g d'alumine neutre. On agite ensuite le mélange réactionnel à 25°C durant 16 heures, puis on filtre et on évapore le solvant du filtrat. On isole 3,4 g du produit attendu après recristallisation en présence de charbon actif dans le toluène ; F = 168°C.

- 30 5-Chloro-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one. *Composé (V.2)*

On prépare ce composé selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (V.1) à partir de 5-chloro-3-spiro-(4-hydroxy)cyclohexane)indolin-2-one (VI.2) ; F = 220°C.

PREPARATION 3**Acétals de formule (IV)**

5-Ethoxy-3-spiro-[4,4-di-(2-chloroéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

Composé (IV.1)

- 5 On solubilise 3 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (V.1) dans 30 ml de toluène et on ajoute 4,6 ml de 2-chloroéthanol, 20 g de tamis moléculaire 5 Å et 0,22 g d'acide méthane sulfonique. On agite le mélange réactionnel lentement durant 18 heures à 20°C, puis on filtre et on rince le tamis moléculaire avec du dichlorométhane. On évapore le solvant puis cristallise le produit attendu dans l'éther diéthylique ; F = 170°C.

5-Ethoxy-3-spiro-[4,4-di(3-chloropropoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

Composé (IV.2)

- 15 On procède selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (IV.1) à partir de la même cétone (V.1) et de 3-chloropropanol ; F = 147°C.

5-Chloro-3-spiro-[4,4-di-(2-chloroéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

Composé (IV.3)

- 20 On procède selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (IV.1) à partir du composé (V.2) et de 2-chloroéthanol ; F = 174°C.

PREPARATION 4**Dérivés de formule (III)**

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-chloropropoxy)cyclohexane]indolin-2-one

- 25 (mélange d'isomères). *Composé (III.1)*

- A 0°C, on ajoute lentement 2,2 ml d'une solution de borohydrure de zinc 0,29 M dans l'éther diéthylique (préparée selon la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (4), 1411-1415) à 0,55 g d'acétal IV.2 dans 3 ml de dichlorométhane puis 0,34 ml de triméthylchlorosilane. On agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à 20°C, puis successivement on ajoute 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave les phases organiques avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation on isole 0,4 g d'une huile qui est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On isole le produit attendu (mélange d'isomères) sous forme de résine

¹H RMN, CDCl₃, 200 MHz : 7,75 (s, 1H) ; 7,03 (d, 0,25H) ; 6,83 (d, 0,75H) ; 6,79–6,65 (m, 3H) ; 4,06–3,9 (q, 2H) ; 3,72–3,58 (m, 4H) ; 3,54–3,50 (m, 1H) ; 2,18–1,53 (m, 10H) ; 1,37 (t, 3H).

- 5 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-chloroéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one (mélange d'isomères). *Composé (III.2)*

On procède selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (III.1) à partir du composé (IV.1).

- 10 ¹H RMN, CDCl₃, 200 MHz : 8 (s, 1H) ; 6,85–6,63 (m, 3H) ; 4,03–3,93 (q, 2H) ; 3,81–3,74 (m, 2H) ; 3,70–3,58 (m, 3H) ; 2,21–1,55 (m, 8H) ; 1,4 (t, 3H).

5-Chloro-3-spiro-[4-(2-chloroéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one. (mélange d'isomères) *Composé (III.3)*

- 15 On procède selon le même mode opératoire que pour la préparation du composé (III.1) à partir du composé (IV.3).

¹H RMN, DMSO-d₆ 200 MHz : 10,49 (s, 0,25H) ; 10,39 (s, 0,75H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,21–7,16 (d, 1H) ; 6,81–6,77 (d, 1H) ; 3,7 (m, 4H) ; 3,55 (m, 1H) ; 1,96–1,61 (m, 8H).

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-tosyloxy)cyclohexane]indolin-2-one. *Composé (III.4)*

- 20 On ajoute à 0°C, 17,97 g de chlorure de tosyle à 19,25 g de (III'1) décrit dans la PREPARATION 10 dans 130 ml de pyridine. On agite à 20°C pendant 3 heures. On coule le mélange réactionnel sur 650 ml d'eau puis on agite pendant 30 minutes. On isole 28,06 g du produit attendu après filtration, lavages à l'eau et séchage à 40°C sous vide en présence d'anhydride phosphorique. Le produit obtenu à partir de l'isomère polaire (III'1) fond à 152°C.
- 25

PREPARATION 5

Dérivés de formule (II A)

- 30 5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)]-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-chloroéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one (mélange d'isomères). *Composé (II A.1)*

- 35 On ajoute 0,29 g de *tert*-butylate de potassium à une solution refroidie à -60°C de 0,75 g de dérivé chloré (III.2) et 0,75 g de chlorure de 4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl dans 90 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 20°C, on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures, puis on ajoute 30 ml d'une solution à 15% de NaCl et successivement on extrait à l'acétate d'éthyle, lave les phases organiques avec une solution à 15% de NaCl,

sèche les phases organiques sur MgSO_4 , évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v) pour isoler le produit attendu sous forme de résine.

^1H RMN, DMSO- d_6 200 MHz : 8 (m, 2H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,04 (s, 0,75H) ; 6,85 (m, 1,25H) ; 4,0 (q, 2H) ; 3,6 (s, 3H) ; 3,66 (s, 4H) ; 3,58 (s, 3H) ; 3,5 (m, 1H) ; 1,9–1,6 (m, 8H) ; 1,34 (s, 9H) ; 1,28 (t, 3H).

5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-tosyloxyéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one. *Composé (II A.2)*

On ajoute à 0°C, 0,25 g de chlorure de tosyle à une solution de 0,18 ml de triéthylamine et 0,25 g de 5-éthoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-hydroxyéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one (préparé dans EP 0636608) dans 3 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite le mélange réactionnel durant 48 heures à 20°C, on ajoute 10 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 puis successivement on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche les phases organiques sur MgSO_4 , évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice, éluant : dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v) puis 95/5 ; F = 80°C.

5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-tosyloxyéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one. *Composé (II A.3)*

De la même manière que pour la préparation du composé (II A.2), à partir de 5-éthoxy-1-[4-(2-hydroxyéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one ou par réaction du chlorure de 4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl sur le composé (III.4) dans les conditions décrites pour la préparation du composé (II A.1), on isole le produit attendu ; F = 142°C.

PREPARATION 6

Alcools de formule (II'A)

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-hydroxyéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. *Composé (II' A.1)*

a) 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-nitrooxyéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. *Composé (II' A.1)*

On chauffe à reflux durant 48 heures un mélange de 0,6 g de composé (II A.1), 0,8 g de nitrate d'argent et 0,25 g d'iodure de sodium dans 10 ml d'acétonitrile. On sépare les sels par filtration et on évapore les solvants. On isole le produit attendu

par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 (v/v) ; F = 80°C (hydrate).

- b) On chauffe à reflux durant une heure 0,5 g du nitrate précédent, 0,5 ml de cyclohexène, 0,5 g de palladium sur charbon à 10% dans 15 ml d'éthanol puis on sépare le catalyseur par filtration, on évapore le solvant et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1(v/v). On isole le mélange d'isomères du produit attendu ; F = 120°C (hémihydrate) puis l'isomère polaire qui est cristallisé dans un mélange d'éther isopropylique et d'acétate d'éthyle (1/1 ; v/v) ; F = 189°C (hydrate).

10

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amyl carbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. *Composé (II' A.2)*

a) 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-méthoxyméthoxypropyloxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

15

On condense selon le mode opératoire décrit dans la PREPARATION 5 le 5-éthoxy-3-spiro-[4-(3-méthoxyméthoxypropyloxy)cyclohexane]indolin-2-one (III'.2P) de la PREPARATION 10 avec le chlorure de N-*tert*-amylcarbamoyl-2-méthoxysulfonyle pour obtenir le produit attendu qui est engagé tel quel dans l'étape suivante.

- b) On chauffe à 50°C durant une heure un mélange de 0,5 g du *composé* préparé en a) dans 1,5 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide chlorhydrique concentré (36 %). On ajoute 5 ml d'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, puis on évapore les solvants puis on isole le produit attendu après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 (v/v) ; F = 120°C.

25

PREPARATION 7

Indolin-2-one de formule (II.b)

5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one (mélange d'isomères). *Composé (II B.1)*

- On chauffe durant 24 heures à 85°C un mélange de 0,57 g de *composé* (III.3), 0,5 g de morpholine et 0,27 g de NaI dans 6 ml de diméthylformamide. On ajoute 10 ml d'eau au mélange réactionnel et 10 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ puis successivement on extrait deux fois à l'acétate d'éthyle, sèche les phases organiques sur MgSO₄, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 (v,v) pour isoler 0,5 g du produit attendu sous forme d'huile.

35

^1H RMN : 10,4 (s, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,2 (d, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 3,6 (m, 7H) ; 2,4 (m, 6H) ; 1,9–1,6 (m, 8H).

5 5-Éthoxy-3-spiro-[4-(2-N-*tert*-butyloxycarbonyl-N-(benzyloxycarbonylméthyl)amino)éthoxy)cyclohexane]indolin-2-one (mélange d'isomères). *Composé (II B.2)*

On chauffe à 60°C pendant 48 heures 1,5 g du tosylate (III.4) (mélange d'isomères), 0,66 g de chlorhydrate de glycinate de benzyle et 0,35 g de carbonate de sodium dans 80 ml d'acétonitrile. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu avec 40 ml d'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v) et isole une résine qui est solubilisée dans 20 ml de dioxane. On ajoute à 5°C, 0,13 g de MgO et 0,539 g de di-*tert*-butyldicarbonate en solution dans 10 ml de dioxane et on agite pendant 16 heures à 20°C. On évapore le solvant, reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique successivement avec une solution tampon pH = 2, une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. On sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 5/5 (v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'une résine.

20 ^1H RMN : 10,12 (s, 0,3H) ; 10,03 (s, 0,7H) ; 7,30 (m, 5H) ; 6,88 (d, 1H) ; 6,70 (d, 2H) ; 5,14 (s, 0,7H) ; 5,12 (s, 0,3H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,95 (q, 2H) ; 3,3 à 3,6 (m, 5H) ; 1,4 à 2,1 (m, 8H) ; 1,2 à 1,4 (m, 12H).

5-éthoxy-3-spiro-[4-(2-(N-*tert*-butyloxycarbonylamino)éthoxy)cyclohexane]indolin-2-one. *Composé (II B.3)*

25 a) 5-éthoxy-3-spiro-[4-(2-aminoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

On chauffe à 50°C pendant 16 heures un mélange de 1,5 g du composé (III.4) (obtenu à partir de l'isomère polaire (III'.1), 0,23 g d'azoture de sodium dans 15 ml de diméthylformamide. On ajoute 30 ml d'eau, extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases organiques sur Na_2SO_4 , évapore partiellement le solvant sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 20 ml. Cette solution est hydrogénée à 30 60°C sous une pression de 10^6 Pa en présence de 0,6 g de catalyseur de Lindlar (Palladium sur CaCO_3). On filtre le catalyseur et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 90/10 (v/v). On isole après recristallisation de la base dans de l'acétate d'éthyle puis chlorhydratation dans l'acétate d'éthyle 35 le chlorhydrate hydrate du produit attendu ; F = 168°C.

b) A 0,27 g du composé précédent dans 20 ml de dioxane, on ajoute successivement vers +5°C, 0,4 ml d'hydroxyde de sodium 2N, 0,05 g d'oxyde de magnésium et 0,19 g de di-*tert*-butyldicarbonate en solution dans 7 ml de dioxane. Après 2 heures d'agitation à 20°C, on évapore le solvant puis reprend le résidu par 10 ml d'acétate d'éthyle, lave la phase organique successivement avec une solution tampon pH = 2, une solution saturée de bicarbonate de sodium et à l'eau. On sèche sur Na₂SO₄, évapore le solvant et isole le produit attendu sous forme d'une résine.

¹H RMN : 10,02 (s, 1H) ; 6,91 (s, 1H) ; 6,68 (s, 2H) ; 3,92 (q, 2H) ; 3,55–3,35 (m, 3H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,05–1,45 (m, 8H) ; 1,36 (s, 9H) ; 1,27 (t, 3H) ;

10

PREPARATION 8**Hydrazides de formule (VII)**

N'-(4-Ethoxyphényl)-4,4-éthylènedioxycyclohexane)carbohydrazide.

Composé (VII.1)

On ajoute à -40°C, 1,65 ml de chloroformiate d'isobutyle à un mélange de 2,63 g de 4,4-éthylènedioxycyclohexanoate de sodium dans 20 ml de tétrahydrofurane puis 1,8 ml de triéthylamine. On agite le mélange réactionnel durant 2 heures à 0°C, puis on ajoute à -20°C, 2,4 g de chlorhydrate de 4-éthoxyphénylhydrazine, on agite le mélange réactionnel durant 2 heures à 0°C puis on ajoute 100 ml d'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution de KHSO₄ (pH 2), avec une solution saturée de carbonate de potassium, séchées sur MgSO₄ et évaporées. On obtient le produit attendu après cristallisation dans l'éther diéthylique ; F = 158°C.

N'-phényl-4,4-éthylènedioxycyclohexanecarbohydrazide. *Composé (VII.2)*

De la même manière, on isole le composé (VII.2) à partir de la phénylhydrazine. F = 158°C.

PREPARATION 9**Acétals de formule (IV')**

30

5-Ethoxy-3-spiro-(4,4-éthylènedioxycyclohexane)indolin-2-one.

Composé (IV'.1)

A -50°C, on ajoute 2,15 ml d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane à une suspension de 1 g de l'hydrazide (VII.1) dans 16 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel durant 15 minutes et on ajoute 16 ml de tétraline. On distille le tétrahydrofurane et on chauffe à 180°C durant 45 minutes. On ajoute alors à

35

température ambiante 20 ml d'acétate d'éthyle, puis successivement on lave à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO_4 , distille les solvants sous vide et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3 (v/v). On isole le produit attendu par cristallisation dans l'éther diéthylique ; F = 183°C

Le même produit est également obtenu par réaction de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (*composé V.1*) avec l'éthylèneglycol dans le cyclohexane en présence de tamis moléculaire 5 Å et d'acide paratoluènesulfonique en quantité catalytique.

10

5-Ethoxy-3-spiro-(4,4-propylènedioxycyclohexane)indolin-2-one.

Composé (IV'.2)

On procède selon le même mode opératoire décrit précédemment pour la préparation du *composé (IV'.1)* à partir de l'hydrazide correspondant ou par réaction de 5-éthoxy-3-spiro-(4-oxocyclohexane)indolin-2-one (*composé V.1*) avec du 1,3-propanediol dans le cyclohexane en présence de tamis moléculaire 5 Å et d'acide paratoluènesulfonique en quantité catalytique ; F = 216°C.

15

3-Spiro-(4,4-éthylènedioxycyclohexane)indolin-2-one. *Composé (IV'.3)*

20

On procède selon le mode opératoire décrit précédemment pour la préparation du *composé (IV'.1)* à partir de l'hydrazine (*VII.2*) correspondant ; F = 218°C.

PREPARATION 10

Alcools de formule (III') et (III' P)

25

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-hydroxyéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

Composé (III'.1)

A 0°C, on ajoute lentement 20,2 ml d'une solution de borohydrure de zinc 0,25 M dans l'éther diéthylique (préparée selon la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull., 1984, 32 (4), 1411-1415) à 3,1 g d'acétal *IV'.1* dans 20 ml de dichlorométhane puis 2,8 ml de chlorure de triméthylsilane. On agite le mélange réactionnel durant 16 heures à 20°C puis on ajoute 20 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , et successivement on évapore les solvants, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO_4 , évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 67/34 (v/v). On

35

Isole le mélange d'isomères du produit attendu puis l'isomère polaire qui est cristallisé dans l'éther diéthylique ; F = 125°C.

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)cyclohexane]indolin-2-one.

5 **Composé (III'.2)**

On procède selon le même mode opératoire que précédemment pour la préparation du composé (III'.1) à partir de l'acétal (IV'.2), on obtient l'isomère polaire du produit attendu ; F = 180°C (hémihydrate).

10 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(3-méthoxyméthoxypropyloxy)cyclohexane]-indolin-2-one. **Composé (III'.2 P)**

On agite durant 24 heures à température ambiante une solution de 1 g de 5-éthoxy-3-spiro-[4-(3-hydroxypropyloxy)cyclohexane]indolin-2-one (III'.2), 7,7 ml de diméthoxyméthane, 0,065 g de LiBr et 0,07 g d'acide paratoluènesulfonique dans 15 ml de dichlorométhane et on ajoute 10 ml d'une solution saturée de NaCl. On sépare et sèche la phase organique sur MgSO₄, et distille le solvant pour obtenir l'isomère polaire du produit attendu après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 (v/v) ; F = 89°C.

20 **PREPARATION 11**

Alcools protégés de formule (X)

5-Ethoxy-3-spiro-(4-méthoxyméthoxycyclohexane)-1-[(4-N-*tert*-butyl-carbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl)indolin-2-one. **Composé (X.1)**

On ajoute 0,283 g de *tert*-butylate de potassium à une solution refroidie à -40°C de 5-éthoxy-3-spiro-(4-méthoxyméthoxycyclohexane)indolin-2-one, (**composé de formule X1**) préparé selon EP 636608, dans 80 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 0°C puis refroidit le mélange à -40°C et ajoute 0,73 g de chlorure de (2-méthoxy-4-N-*tert*-butylcarbamoyl)benzènesulfonyle dans 7 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante, puis successivement on ajoute 20 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO₄, évapore le solvant et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On isole l'isomère le moins polaire du produit attendu ; F = 165°C puis l'isomère polaire ; F = 156°C.

PREPARATION 12***Alcools de formule (IIc)***

5-Ethoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)-1-[(4-N-*tert*-butylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. *Composé (IIc.1)*

- 5 On chauffe à 50°C durant 1 heure un mélange de l'isomère polaire du composé X.1 dans 1,2 ml de méthanol et 0,24 ml d'acide chlorhydrique concentré (36 %). On ajoute 8 ml d'eau au mélange réactionnel, puis successivement on extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur MgSO₄ et on évapore les solvants. On obtient le produit attendu après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane ; F = 268°C. (isomère polaire)
- 10

De la même manière, à partir de l'isomère le moins polaire préparé selon (X.1), on isole l'isomère le moins polaire du produit attendu ; F = 130°C (hémihydrate). *Composé (IIc.2)*

15 PREPARATION 13***Réactifs de formule (2)***

Chlorure de 2-méthoxy-4-N-*tert*-amylcarbamoylbenzènesulfonyle.

Réactif (2).1

a) N-*tert*-amyl(3-méthoxy-4-nitro)benzamide

- 20 On ajoute à 10°C 30 ml de *tert*-amylamine à une solution de 27 g de chlorure de 3-méthoxy-4-nitrobenzoyle (obtenu à partir de 25 g d'acide correspondant et de chlorure de thionyle à reflux durant 4 heures suivi d'une évaporation sous vide) dans 250 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel durant 30 minutes à 20°C, puis on ajoute 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, décante, lave et sèche la phase organique sur MgSO₄, puis on évapore le solvant et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au dichlorométhane pour obtenir 31 g du produit attendu ; F = 65°C.
- 25

De la même manière et à partir de N-*tert*-butylamine, on prépare le N-*tert*-butyl (3-méthoxy-4-nitro)benzamide ; F = 118°C.

- 30 b) N-*tert*-amyl(3-méthoxy-4-amino)benzamide

On chauffe à reflux durant 3 heures un mélange de 31 g de N-*tert*-amyl(3-méthoxy-4-nitro)benzamide obtenu en a), 20 g de palladium sur charbon à 10 %, 76 ml de cyclohexane dans 310 ml d'éthanol. On filtre, évapore le filtrat pour obtenir 25 g du produit attendu ; F = 108°C.

De la même manière, à partir du composé N-*tert*-butyl(3-méthoxy-4-nitro)benzamide on prépare le N-*tert*-butyl-(3-méthoxy-4-amino)benzamide : F = 160°C.

c) Chlorure de 2-méthoxy-4-*tert*-amylcarbamoylbenzènesulfonyle

- 5 On ajoute à 0°C une solution de 7,9 g de nitrite de sodium dans 31 ml d'eau à une solution de 25 g de N-*tert*-amyl(3-méthoxy-4-amino)benzamide dans 103 ml d'acide acétique et 187 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. On agite le mélange réactionnel durant 1 heure à 0°C puis on ajoute cette solution conservée à 0°C à une suspension de 6,8 g de chlorure cuivrique, dans 25 ml d'eau et 140 ml d'acide
- 10 acétique saturée à 0°C par environ 69 g de dioxyde de soufre. On agite le mélange réactionnel à 0°C durant 3 heures puis à 20°C pendant 16 heures et on coule le milieu sur 750 g de glace en agitant ensuite pendant 1 heure à 20°C. On essore puis successivement on rince le précipité à l'eau, sèche sous vide durant 48 heures pour obtenir 19 g du produit attendu ; F = 104°C

15

Chlorure de 4-N-*tert*-butylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyle. *Réactif (2).2*
De la même manière, à partir de N-*tert*-butyl(3-méthoxy-4-amino)benzamide, on isole le réactif attendu ; F = 148°C.

- 20 Chlorure de 3-méthoxy-4-benzyloxycarbonylbenzènesulfonyle. *Réactif (2).3*

En utilisant la même réaction que précédemment et, à partir de l'ester benzylique de l'acide 4-amino-3-méthoxybenzoïque (F = 72°C issu de la réduction du dérivé nitré correspondant par l'étain en milieu chlorhydrique ; F = 88°C), on isole le réactif attendu ; F = 55°C.

25

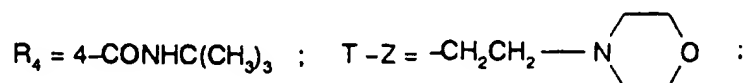
N-*tert*-butyl-4-bromométhyl-3-méthoxybenzamide. *Réactif (2).4*

- On agite à 30°C sous irradiation du spectre visible durant 48 heures un mélange de 3 g de N-*tert*-butyl-4-méthyl-3-méthoxybenzamide, 2,4 g de N-bromosuccinimide, 0,16 g de peroxyde de benzoyle dans 40 ml de tétrachlorure de
- 30 carbone. On évapore le solvant, puis successivement on ajoute 25 ml d'eau, extrait à l'éther diéthylique, sèche sur MgSO₄, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v). On isole le réactif attendu après cristallisation dans l'éther isopropylique ; F = 114°C.

EXEMPLE 1

5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)]-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one

5 (I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



isomère le moins polaire.

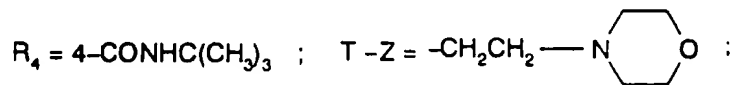
Sous atmosphère inerte, on chauffe à 60°C durant 40 heures un mélange de 0,6 g de dérivé chloré (// A.1) obtenu selon la PREPARATION V, 0,26 g de morpholine, 0,15 g d'iodure de sodium dans 6 ml de diméthylformamide. On évapore le solvant sous vide, puis successivement on reprend avec 20 ml d'une solution aqueuse de NaHCO_3 à 5%, extrait à l'acétate d'éthyle, lave les phases organiques avec une solution de NaCl à 10%, sèche sur MgSO_4 , évapore le solvant et on isole une résine qui est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 98/2 (v, v).

On isole l'isomère le moins polaire du produit attendu ($R_f = 0,5$; CCM silice; dichlorométhane/méthanol 95/5 (v, v)). On prépare le fumarate dans l'acétone et on le cristallise dans l'éther diéthylique ; $F = 153^\circ\text{C}$ (EXEMPLE 1).

^1H RMN, DMSO- d_6 200 MHz : 8,0 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 6,82 (s, 1H) ; 6,6 (s, 2H ; acide fumarique) ; 4,0 (q, 2H) ; 3,6 (s, 3H) ; 3,55 (m, 7H) ; 2,45 (m, 6H) ; 2-1,4 (m, 8H) ; 1,34 (s, 9H) ; 1,3 (t, 3H).

EXEMPLE 2 5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)]-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one

(I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



isomère le plus polaire.

On isole l'isomère le plus polaire du produit préparé ci-dessus selon l'EXEMPLE 1 dans les conditions précédentes ; $R_f = 0,43$; $F = 212^\circ\text{C}-216^\circ\text{C}$.

^1H RMN, DMSO- d_6 200 MHz : 8,0 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,03 (s, 1H) ; 6,84 (d, 1H) ; 6,6 (s, 2H ; acide fumarique) ; 4,0 (q, 2H) ; 3,6 (s, 3H) ; 3,5 (m, 6H) ; 3,40 (m, 1H) ; 2,45 (m, 6H) ; 1,9-1,6 (m, 8H) ; 1,34 (s, 9H) ; 1,3 (t, 3H).

On prépare le fumarate dans l'acétone et on le cristallise dans l'éther diéthylique ;

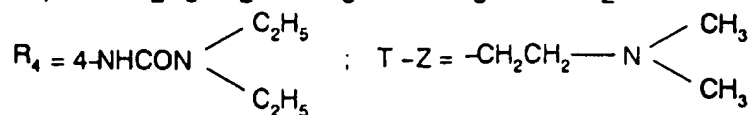
5 F = 172°C (EXEMPLE 2).

On prépare le dihydrogénophosphate monohydraté par réaction de l'acide phosphorique monohydraté sur la base dans l'éthanol ; F = 170°C. On prépare le nitrate par réaction de l'acide nitrique aqueux sur la base dans l'éthanol ; F = 155°C.

10 EXEMPLE 3

5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-diméthylaminoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

(I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$



15

On agite à 20°C durant 48 heures un mélange de 0,23 g du dérivé tosylé (// A.2) obtenu précédemment selon la PREPARATION 5 dans 3,3 ml d'acétonitrile et 0,23 ml d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40%. On ajoute 1 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , et successivement on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO_4 , évapore le solvant, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (245/5/0,2 v/v/v) ; (Rf = 0,5 ; CCM silice ; dichlorométhane/méthanol/ ammoniaque 85/15/1 v/v/v) ; F = 103°C .

20

EXEMPLE 4

25 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-aminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one (mélange d'isomères).

(I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

30

a) 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-azidoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butyl-carbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. (mélange d'isomères)

Sous atmosphère inerte on chauffe à 100°C durant 2 heures un mélange de 0,5 g de dérivé chloré // A.1 obtenu précédemment selon la PREPARATION 5, 0,06 g

d'azoture de sodium et 0,126 g d'iodure de sodium dans 5 ml de diméthylformamide. On ajoute 10 ml d'eau au mélange réactionnel puis on extrait à l'acétate d'éthyle et successivement on lave les phases organiques à l'eau, sèche sur Na₂SO₄ on concentre partiellement le solvant jusqu'à un volume de 20 ml pour obtenir une solution d'azide qui est utilisée telle quelle dans la réaction suivante.

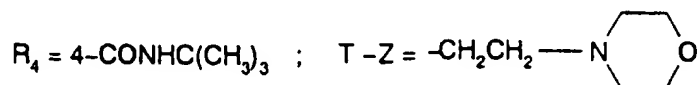
b) On hydrogène la solution obtenue en a) à 40°C durant 60 heures sous 10⁶Pa en présence de 0,2 g de palladium/CaCO₃ (catalyseur de Lindlar ; 5% Pd). On sépare le catalyseur par filtration, évapore le solvant et chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 8/2 (v/v). On isole le produit attendu sous forme de base que l'on salifie par l'acide fumarique dans l'acétone et cristallise dans l'éther isopropylique pour obtenir le produit attendu ; F = 138°C (monohydrate).

De la même manière, à partir du composé (II A.3) et par le même enchaînement, on isole l'isomère polaire du produit attendu dont le chlorhydrate trihémihydraté fond à 174°C.

EXEMPLE 5

5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I) : R₁ = 5-Cl ; R₂ = H ; R₃ = 2-OCH₃ ; W = SO₂

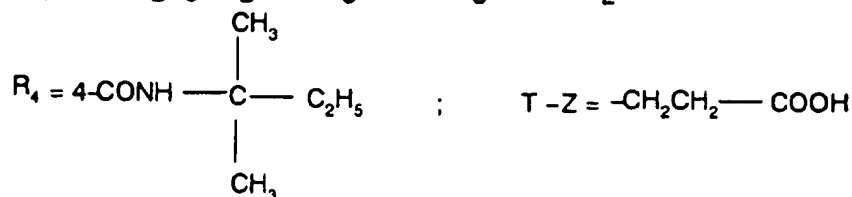


On ajoute 0,073 g de *tert*-butylate de potassium à une solution refroidie à -30°C de 0,21 g du composé II B.1 obtenu précédemment selon la PREPARATION 7 dans 24 ml de tétrahydrofurane. On laisse remonter la température à 0°C puis on refroidit le mélange à -40°C et on ajoute 0,19 g de chlorure de [2-méthoxy-4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)]benzènesulfonyl dans 2 ml de tétrahydrofurane. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 2 heures à -10°C, on ajoute 15 ml d'eau, puis successivement on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO₄, évapore le solvant et purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 96/4. On isole l'isomère polaire du produit attendu qui est salifié par l'acide fumarique dans l'acétone. Le fumarate est cristallisé dans l'éther diisopropylique ; F = 107°C (trihémihydrate).

EXEMPLE 6

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-carboxyéthyloxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

5 (I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$



A 0°C on ajoute 1 g d'oxyde chromique à un mélange de 1,5 g du composé (II' A.2) obtenu selon la PREPARATION 6 dans 9 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel pendant deux heures à 20°C, puis on ajoute 80 ml d'eau et successivement on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO_4 les phases organiques, distille le solvant et isole le produit attendu après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v) ; $F = 108^\circ\text{C}$ (hémihydrate).

15 EXEMPLE 7

5-Ethoxy-3-spiro-(4-éthoxycarbonylméthylloxycyclohexane)-1-[(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxy]benzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$

20 $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{---CH}_2\text{---COO---C}_2\text{H}_5$

On ajoute à 0°C à une solution de 0,75 g de 5-éthoxy-3-spiro-(4-hydroxycyclohexane)-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzène sulfonyl]indoline-2-one (II.C₁) dans 30 ml de dichlorométhane, 0,47g de 2,6-di-*tert*-butylpyridine, 0,54 g de trifluorométhanesulfonate d'argent puis 0,27 ml d'iodoacétate d'éthyle. On agite le mélange réactionnel durant 48 heures à 20°C, puis successivement on filtre, évapore le solvant, et on isole le produit attendu après chromatographie sur gel de silice en éluant au cyclohexane puis avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane 20/80 (v/v) et recristallisation dans l'isopropanol ; $F = 165^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 8

5-Ethoxy-3-spiro-(4-carboxyméthyloxycyclohexane)-1-(4-N-*tert*-butyl carbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl)indolin-2-one.

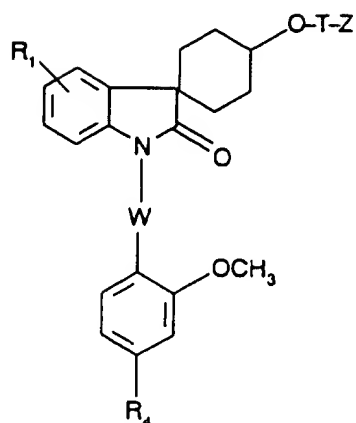
5 (I) : $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{COOH}$

On chauffe à 65° pendant 16 heures 0,34 g du produit obtenu à l'EXEMPLE 7 et 0,01 g d'acide paratoluènesulfonique dans 3 ml d'alcool benzylique. On évapore le solvant puis successivement on ajoute 1 ml d'eau et 1 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant puis on ajoute 5 ml d'isopropanol, 0,25 g de palladium sur charbon à 10 % et 0,25 ml de cyclohexène. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 heures puis successivement on filtre, rince le catalyseur au chlorure de méthylène, évapore les solvants, isole le produit attendu et le purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane /méthanol 98/2 (v/v). On recristallise la fraction du produit attendu dans un mélange d'éther isopropylique/acétate d'éthyle 8/2 (v/v) ; F = 175°C (hémihydrate)

En procédant selon les EXEMPLES 1 à 8 ci-dessus, on prépare les EXEMPLES 9 à 23 décrits dans le TABLEAU 1 ci-après.

TABLEAU 1



Exemple Numéro	R ₁	W	R ₄	T	Z	Sel, Solvates (1)	F ; °C
9	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		1 H ₂ O	170
10	Cl	SO ₂	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 1,5 H ₂ O	88
11	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 2 H ₂ O	160
12	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		- (3)	80
13	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -		fumarate 2 H ₂ O	170

TABLEAU 1 (suite 1)

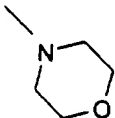
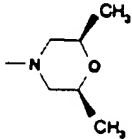
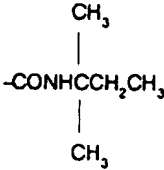
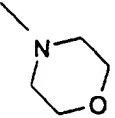
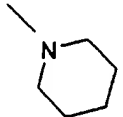
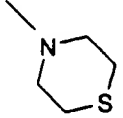
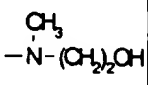
Exemple Numéro	R ₁	W	R ₄	T	Z	Sel, Solvates (1)	F ; °C
14	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₃) ₂	fumarate 1 H ₂ O	150
15	-OC ₂ H ₅	CH ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 1 H ₂ O	110
16	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 1 H ₂ O	165
17	-OC ₂ H ₅	SO ₂		-(CH ₂) ₂ -		-	65
18	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 1,5 H ₂ O	190
19	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 4 H ₂ O	208
20	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		fumarate 1 H ₂ O (2)	104

TABLEAU 1 (suite 2)

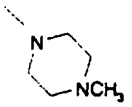
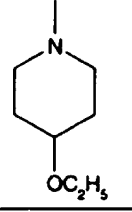
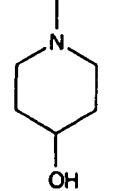
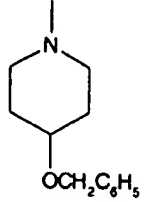
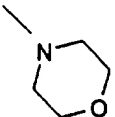
Exemple Numéro	R ₁	W	R ₄	T	Z	Sel, Solvates (1)	F ; °C
21	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3 \\ \end{array}$	fumarate 1,5 H ₂ O	100
22	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		dioxalate 1 H ₂ O	224
23	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	fumarate 1 H ₂ O	98
24	H	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	183
25	Cl	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -	COOH	-	163
26	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \\ \text{NH} \\ \\ \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	H ₂ O	114
27	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ -		HCl H ₂ O (4)	150
28	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -		H ₂ O	80

TABLEAU 1 (suite 3)

Exemple Numéro	R ₁	W	R ₄	T	Z	Sel, Solvates (1)	F ; °C
29	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂		- (4)	55
30	-OCH ₂ C ₆ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂		-	62
31	-OC ₂ H ₅	SO ₂	-CONHC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂	-N(CH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂ OH	(5)	69

(1) : isomères les plus polaires sauf indications contraires.

5 (2) : mélange d'isomères

(3) : isomère le moins polaire

(4) : les éthers de 4-hydroxypipéridine sont obtenus par alkylation de la N-*tert*-butyloxycarbonyl-4-hydroxypipéridine et de l'halogénure correspondant en présence d'hydruide de sodium puis hydrolyse acide du groupe *tert*-butyloxycarbonyl.

10 (5) : 2-(2-(N-benzylamino)éthoxy)éthanol a été préparé par amination réductrice, par le borohydrure de sodium à 0°C, dans le méthanol, de l'imine issue de 2-(2-aminoéthoxy)éthanol et de benzaldéhyde.

EXEMPLE 32

15 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyéthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one (isomère polaire).

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂;

R₄ = 4-CONHC(CH₃)₃; T-Z = CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH;

20 a) On ajoute à une solution refroidie à 5°C de 0,9 g du chlorhydrate de l'amine de l'EXEMPLE 4 (isomère polaire) dans 8 ml de tétrahydrofurane 0,33 g de

benzyloxyacétaldéhyde puis 0,46 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 3 heures, ajoute 10 ml d'HCl 1N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu

5 sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v).

b) A l'éther benzylique obtenu précédemment solubilisé dans 5 ml d'acide acétique glacial on ajoute 0,4 ml de 1,4 cyclohexadiène, 0,3 g de Palladium/C (10 %) et chauffe à 60°C sous bullage d'azote durant 16 heures selon la méthode décrite

10 dans J. Org. Chem. 43, 21 (1978).

On filtre le catalyseur, ajoute 10 ml d'eau au milieu réactionnel, on le neutralise avec une solution saturée de NaHCO₃, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

15 dichlorométhane/méthanol 98/2 (v/v). On isole le produit attendu sous forme de chlorhydrate hydrate par chlorhydratation par une solution d'isopropanol chlorhydrique et cristallisation dans l'éther diéthylique ; F = 130°C.

EXEMPLE 33

20 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbonyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

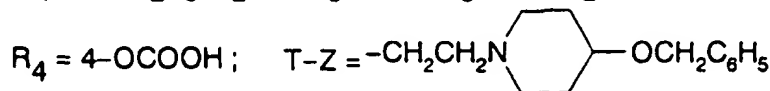
Par débenzylation du composé de l'EXEMPLE 31 selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 32b) dans l'éthanol et chlorhydratation dans l'éther diéthylique, on isole le composé attendu sous forme de chlorhydrate trihémihydraté ; F = 159°C.

25

EXEMPLE 34

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-benzyloxypipéridino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-carboxy-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂;



30

(préparé par débenzylation sélective selon Tetrah. Letters, 1986, 3753).

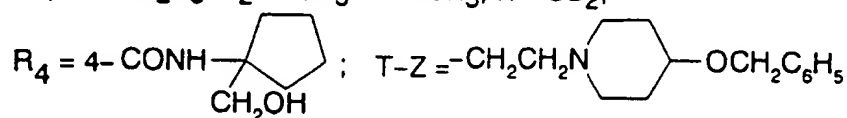
On ajoute 0,62 ml de *tert*-butyldiméthylsilane et 0,06 ml de triéthylamine à une solution de 0,03 g d'acétate de palladium dans 4 ml de dichlorométhane et agite le mélange réactionnel 15 minutes à 20°C. On ajoute lentement une solution de 1 g du

composé décrit dans l'EXEMPLE 29 dans 2,6 ml de dichlorométhane et agite 4 heures à 20°C. On ajoute 1 ml d'acide acétique, filtre, rince au dichlorométhane et lave le filtrat avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium puis à l'eau. On isole le produit attendu après évaporation du solvant, cristallisation dans le pentane et séchage à 50°C sous vide pendant 5 heures ; F = 120°C.

EXEMPLE 35

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-benzyloxypipéridino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-(1-hydroxyméthyl)cyclopentylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂;

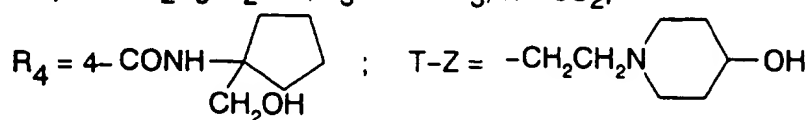


A une suspension de 0,7 g du composé préparé dans l'EXEMPLE 34 dans 7 ml de toluène et 2,5 ml de dichlorométhane on ajoute 1,27 g de chlorure d'oxalyle et on agite le mélange réactionnel pendant 6 heures à 20°C. On évapore les solvants, sèche le résidu 2 heures à 20°C sous vide et le dissout dans 20 ml de toluène puis ajoute cette solution à une solution refroidie vers -40°C de 1,16 g de 1-amino-1-cyclopentaneméthanol dans 30 ml de toluène. On agite 2 heures à 20°C, ajoute 30 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous pression réduite. On isole le produit attendu après une chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5 (v/v) ; F = 103°C.

EXEMPLE 36

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-hydroxypipéridino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-(1-hydroxyméthyl)cyclopentylcarbamoyl-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I): R₁ = 5-OC₂H₅; R₂ = H; R₃ = 2-OCH₃; W = SO₂;



En procédant selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 32 b) à partir du composé de l'EXEMPLE 35 on isole le produit attendu sous forme de base hydratée après chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 92/8 (v/v) ; F = 109°C.

EXEMPLE 37

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(benzyloxycarbonylméthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyle)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.
(mélange d'isomères)

- 5 (I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;
 $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

En procédant selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 5 à partir du composé (II B.2) et de chlorure de 2-méthoxy-4-(N-*tert*-butylcarbamoyle)benzène-sulfonyle, on isole le résidu qui est agité pendant deux heures à 20°C dans 3 ml d'une solution d'acétate d'éthyle saturée en acide chlorhydrique gazeux. On obtient le produit attendu après alcalinisation et chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 (v/v) ; le chlorhydrate monohydraté fond à 160°C.

15 EXEMPLE 38

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(carboxyméthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyle)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one. (mélange d'isomères)

- (I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;
 $R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $T\text{-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$

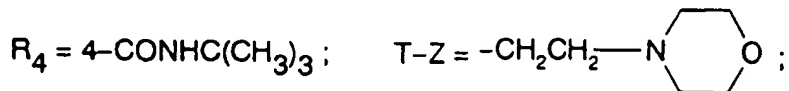
20 On chauffe à reflux durant 1 heure 30 0,06g du composé de l'EXEMPLE 37, 6 g de cyclohexène, 0,05 g de Palladium/charbon à 10 % dans 10 ml d'éthanol, on filtre le catalyseur et évapore le solvant sous pression réduite. Le composé attendu est isolé sous forme dihydratée après une chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 90/10 (v/v) ; $F = 199^\circ\text{C}$.

25

EXEMPLE 39

5-Hydroxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyle)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one. (mélange d'isomères)

- (I): $R_1 = 5\text{-OH}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



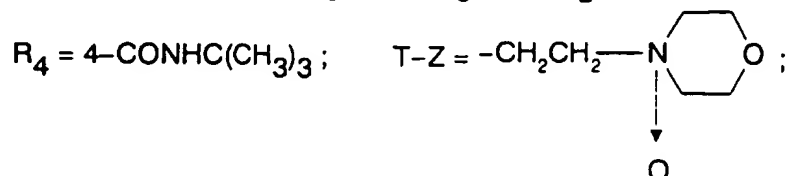
30

En procédant selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 38 à partir du composé de l'EXEMPLE 30, on isole le produit attendu sous forme hydratée ; $F = 125^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 40

5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-N-oxyde morpholinoéthoxy) cyclohexane]indolin-2-one.

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



5

On ajoute 0,8 ml de peroxyde d'hydrogène à 30 % à 0,5 g du composé décrit dans l'EXEMPLE 2 dissout dans 10 ml de méthanol et chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 16 heures. On évapore le solvant sous pression et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 85/15 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme hémihydratée après une recristallisation dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 40/60 (v/v) ; $F = 189^\circ\text{C}$.

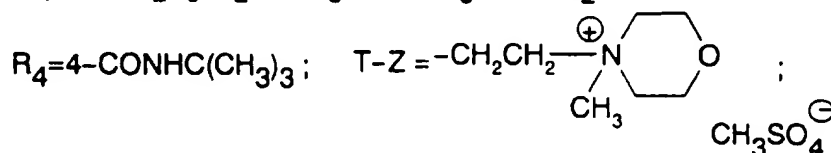
10

EXEMPLE 41

Méthylsulfate de 5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzène-sulfonyl]-3-spiro-[4-(2-N-méthylmorpholiniumméthoxy)cyclohexane]indolin-2-one.

15

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;



On ajoute 0,05 ml de diméthylsulfate à 0,25 g du composé décrit dans l'EXEMPLE 2 dissout dans 2,5 ml d'acétonitrile et on chauffe le mélange réactionnel à 60°C pendant 24 heures. On évapore le solvant et on isole le produit attendu sous forme hémihydratée après une cristallisation dans l'éther diéthylique et séchage à 40°C sous vide pendant 5 heures ; $F = 190^\circ\text{C}$.

20

EXEMPLE 42

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-(N-*tert*-butoxycarbonyl)glycyl)amino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

25

(I): $R_1 = 5\text{-OC}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = 2\text{-OCH}_3$; $W = \text{SO}_2$;

$R_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-NHCOCH}_2\text{NHCOOC(CH}_3)_3$

A une solution de 0,11 g de N- α -*tert*-butyloxycarbonylglycine dans 2 ml d'acétonitrile, on ajoute à 5°C 0,28 g d'hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-

30

oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium et 0,24 ml de triéthylamine puis 0,35 g de chlorhydrate du composé de l'EXEMPLE 4 (isomère polaire) et agite vers 20°C pendant 4 heures.

- 5 On évapore le solvant sous pression réduite, reprend à l'acétate d'éthyle et lave successivement avec une solution tampon $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ pH = 2, à l'eau, avec une solution saturée de NaHCO_3 puis à l'eau. On sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore le solvant sous pression réduite et chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane/méthanol 99/1 (v/v). On isole le produit attendu ; F = 158°C.

10

EXEMPLE 43

5-Chloro-3-spiro-[4-(N-(3-diméthylaminopropyl)carbamoylméthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

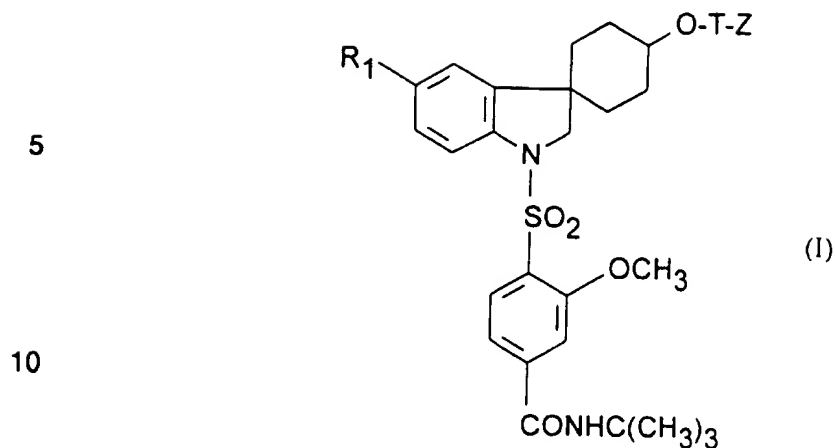
(I): $\text{R}_1 = 5\text{-Cl}$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = 2\text{-OCH}_3$; $\text{W} = \text{SO}_2$;

- 15 $\text{R}_4 = 4\text{-CONHC(CH}_3)_3$; $\text{T-Z} = \text{-CH}_2\text{CONH(CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_2$

En procédant selon le mode opératoire décrit dans l'EXEMPLE 42 et en partant de l'acide carboxylique de l'EXEMPLE 25 et de 3-diméthylaminopropanamine, on isole le composé attendu sous forme de chlorhydrate monohydraté ; F = 135°C.

- 20 En procédant selon les modes opératoires des EXEMPLES 42 et 43, on prépare par réactions d'amines ou d'acides convenablement choisis les composés 44 à 50 rassemblés dans le TABLEAU 2 ci-après.

TABLEAU 2



Ex. N°	R ₁	T	Z	Sel, Solvate (1)	F ; °C
44	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	HCl	151
45	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₃ COOCH ₃	-	138
46	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	HCl H ₂ O	144
47	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ OCH ₃	1H ₂ O	108
48	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCO(CH ₂) ₂ CH (NHCOOC(CH ₃) ₃)COOC(CH ₃) ₃	(4) H ₂ O	133
49	5-OC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	-NHCOCH(NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅) (CH ₂) ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅	(5)	108
50	H	CH ₂	-CONH(CH ₂) ₂ OH	0,5 H ₂ O	183

(4) à partir de N- α -*tert*-butyloxyglutamate de *tert*-butyl de configuration naturelle.

(5) à partir de l'ester γ -benzylique de l'acide N- α -benzyloxycarbonylglutamique de configuration naturelle.

EXEMPLE 51

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butyl-carbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I): $R_1 = 5-OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $W = SO_2$;

5 $R_4 = 4-CONHC(CH_3)_3$; $T-Z = -CH_2CH_2NHCOCH_2NH_2$

A 5°C, on ajoute 3 ml d'une solution saturée d'acide chlorhydrique gazeux dans l'acétate d'éthyle à une suspension de 0,3 g du composé de l'EXEMPLE 42 dans 3 ml d'acétate d'éthyle et on agite pendant 2 heures à température ambiante. On évapore le solvant, on cristallise dans l'éther diéthylique, sèche sous vide pour obtenir le produit attendu sous forme de chlorhydrate dihydraté ; $F = 169^\circ C$.

EXEMPLE 52

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-carboxybutyramido)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

15 (I): $R_1 = 5-OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $W = SO_2$;

$R_4 = 4-CONHC(CH_3)_3$; $T-Z = -CH_2CH_2NHCO(CH_2)_3COOH$

A partir du composé de l'EXEMPLE 45 et en procédant comme dans l'EXEMPLE 8 par transestérification avec l'alcool benzylique puis hydrogénolyse, on isole le produit attendu ; $F = 117^\circ C$.

20

EXEMPLE 53

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-L- γ -glutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

(I): $R_1 = 5-OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $W = SO_2$;

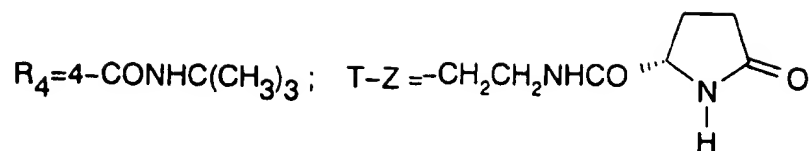
25 $R_4 = 4-CONHC(CH_3)_3$; $T-Z = -CH_2CH_2NHCOCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$

En opérant selon la méthode décrite pour le composé de l'EXEMPLE 51, on isole, à partir du composé de l'EXEMPLE 48, le produit attendu sous forme de chlorhydrate ; $F = 230^\circ C$.

30 EXEMPLE 54

5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-L-pyroglutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one.

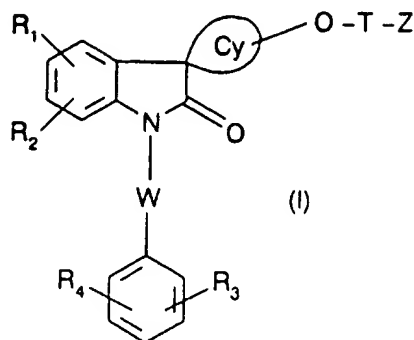
(I): $R_1 = 5-OC_2H_5$; $R_2 = H$; $R_3 = 2-OCH_3$; $W = SO_2$;



On chauffe à 80°C un mélange de 0,245 g du composé de l'EXEMPLE 49, 0,5 ml de cyclohexadiène et 0,25 g de palladium/charbon à 10 % dans 2 ml d'acétate d'éthyle. On sépare le catalyseur par filtration, évapore sous pression réduite, et on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/MeOH 98/2 (v/v). Le résidu obtenu est repris dans l'éther diéthylique et filtré ; F = 171°C.

REVENDECATIONS

1. Composé de formule



5

dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un hydroxyle ; un halogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un (C₁-C₇)alcoxy ; un (C₁-C₇)alkylthio ; un (C₁-C₇)polyfluoroalcoxy ; un (C₃-C₇)cycloalkyloxy ; un (C₃-C₇)cycloalkylthio ; un cycloalkylméthoxy ou un cycloalkylméthylthio dans lesquels le cycloalkyle est en C₃-C₇ ; un phénoxy ; un benzyloxy ; un nitro ; un cyano ;
- R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre, substituent une ou plusieurs fois le groupe phényle et représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un halogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un (C₁-C₇)polyhalogénoalkyle ; un phényle ou un benzyle ; un cyano ; un nitro ; un groupe -NR₅R₆ ; un hydroxyamino ; un hydroxyle ; un groupe OR₇ ; un groupe SR₇ ; un groupe -COOR₈ ; un groupe -CONR₉R₁₀ ; un groupe -CSNR₉R₁₀ ; l'un au moins des radicaux R_3 et R_4 étant différent de l'hydrogène ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ; un (C₁-C₇)thiocarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyle ; un (C₃-C₇)cycloalkylthiocarbonyle ; un benzoyle ; un thiénylcarbonyle ; un furylcarbonyle ; un (C₁-C₇)alkyloxycarbonyle ; un phénoxycarbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ou un thiocarbamoyle non substitué ou substitué par R_9 et R_{10} ou bien R_5 et R_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine, pyrroline, pyrroyle, indoline, indole, pipéridine ;

- R₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un phényle ; un benzyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkyl-carbonyle ; un benzoyle ; un benzylcarbonyle ;
- R₈ représente un hydrogène, un (C₁-C₇)alkyle ; un phényle ; un benzyle ;
- 5 - R₉ et R₁₀ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₇)polyfluoroalkyle ; un (C₂-C₇)alcényle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe hydroxy (C₁-C₄)alkyle ; un pyridyle ; un phényle ; un thiényle ; un furyle ; ou bien R₉ et R₁₀ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe hétérocyclique choisi parmi les groupes pyrrolidine,

10 pipéridine ou pipérazine non substitués ou substitués par des (C₁-C₄)alkyles ; ou un (C₄-C₇)azacycloalkyle ;
- W représente un groupe -CH₂- ou -SO₂- ;
- Cy constitue avec le carbone auquel il est lié un cycle hydrocarboné non aromatique en C₃-C₁₂, saturé ou insaturé, éventuellement condensé ou substitué

15 par un ou plusieurs groupes (C₁-C₇)alkyles, lesdits groupes pouvant substituer une ou plusieurs fois le même atome de carbone ou par un spirocycloalkyle en C₃-C₆ ;
- T représente un (C₁-C₄)alkylène éventuellement interrompu par un (C₃-C₆)cycloalkylène lesdits alkylènes étant éventuellement substitués une ou plusieurs fois sur le même atome de carbone par un (C₁-C₃)alkyle ; ou bien T

20 représente une liaison directe ;
- Z représente un groupe -NR₁₁R₁₂ ; -⁺NR₁₁R₁₂(C₁-C₄)alkyle (A⁻), (A⁻) étant un anion, de préférence Cl⁻, Br⁻, I⁻ ou CH₃SO₄⁻ ; -N(O)R₁₁R₁₂ ; un groupe -COOR₁₁ ; un groupe -NR₁₁COR₁₂ ; un (C₁-C₄)alkyloxycarbonylamino ; un benzyloxycarbonylamino ; un groupe -CONR₁₁R₁₂ étant entendu que lorsque T

25 représente un méthylène ou une liaison directe, Z ne peut pas être -NR₁₁R₁₂ ; -⁺NR₁₁R₁₂(C₁-C₄)alkyle ; -N(O)R₁₁R₁₂ ; NR₁₁COR₁₂ ; un (C₁-C₄)alkyloxy-carbonylamino ; un benzyloxycarbonylamino ;
- R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; un phényle ; un (C₁-C₃)alkylène-

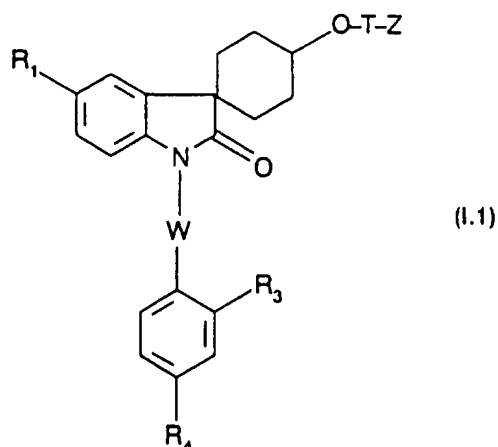
30 cycloalkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇, un (C₁-C₃)alkylène-phényle, lesdits groupes pouvant éventuellement être mono- ou poly-substitués par R₁₃ ou bien R₁₁ et R₁₂ constituent éventuellement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, pipérazinone, morpholine, morpholinone, thiomorpholine,

35 hexahydroazépine éventuellement mono- ou poly-substitué par R₁₃ ; ou un

thiomorpholine 1,1-dioxyde ou un thiomorpholine 1-oxyde ; ou bien R_{12} représente une pyrrolidone ou une pipéridone ;

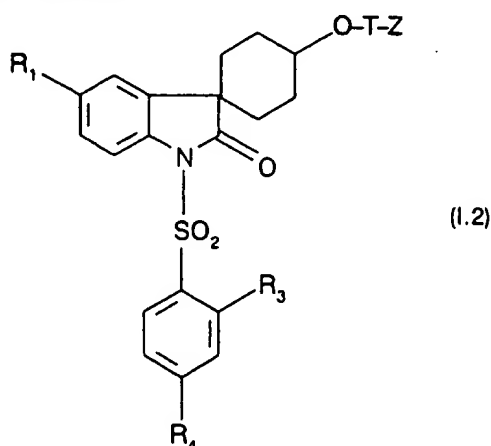
- R_{13} représente un groupe hydroxyle ; un (C_1-C_4) alkyle ; un (C_1-C_4) alcoxy ; un thiol ; un (C_1-C_4) alkylthio ; un (C_1-C_4) alkylsulfinyle ; un (C_1-C_4) alkylsulfonyle ; un benzyloxy ou un hydroxyalkyloxy ; un groupe $-NR_{14}R_{15}$ dans lequel R_{14} et R_{15} représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ou un (C_1-C_4) alkyloxycarbonyle ou un benzyloxycarbonyle ; un carboxy ; un (C_1-C_4) alkyloxycarbonyle, un phénoxy-carbonyle ; un benzyloxycarbonyle ; un carbamoyle ; un amidino ; un guanidino ; un imidazolyle ; un thiényle ; un pyridyle ; un indolyle ; un tétrahydroisoquinolyle ;
- ainsi que leurs sels.

2. Composé de formule :



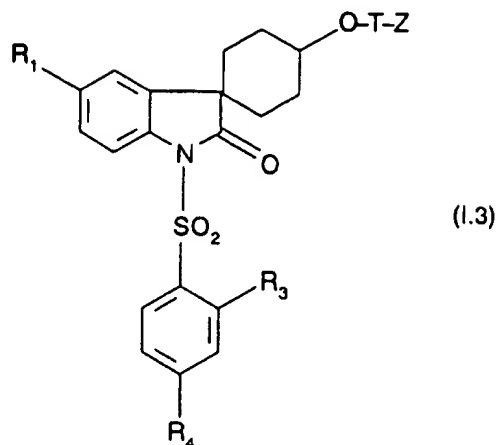
- dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , W , T et Z sont tels que définis pour (I) ou un de leurs sels, solvates ou hydrates.

3. Composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , T et Z sont tels que définis pour (I) ou un de leurs sels, solvates ou hydrates.

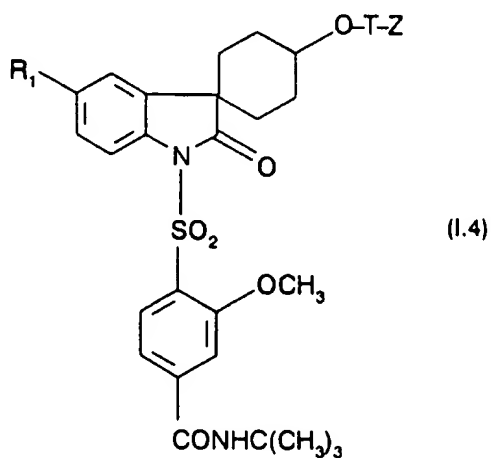
4. Composé de formule :



5 dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), T représente un (C_1 - C_3)alkylène et Z représente un groupe amino, un 2-hydroxyéthylamino, un 2-(2-hydroxy)éthoxyéthylamino, un morpholinyle ou un acide carboxylique, et leurs sels, solvates ou hydrates.

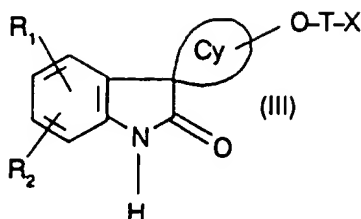
5. Composé de formule :

10



dans laquelle R_1 , T et Z sont tels que définis pour (I) ou un de leurs sels, solvates ou hydrates.

6. Composé de formule :



dans laquelle :

- R₁, R₂, Cy, T et X sont tels que définis pour (I) ;

- 5 - X est un groupe nucléofuge tel qu'un halogène, de préférence brome, chlore ou iode, ou un dérivé d'acide sulfonique, tel que le tosyloxy, mésoxy ;
 - ou bien X représente un groupe réductible, tel qu'un azide, ou un de ses sels, solvates ou hydrates.

7. Composé de formule :

- 10 * 5-Chloro-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-aminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(4-N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(N-méthyl-N-(2-hydroxyéthyl)amino)éthyl)oxycyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzène sulfonyl]indolin-2-one ;
 15 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzyl]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one ;
 20 * 5-Ethoxy-3-spiro-(4-carboxyméthyl)oxycyclohexane)-1-(4-N-*tert*-butyl carbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylbutylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 25 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-carboxyéthyloxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-amylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-1-[4-(N',N'-diéthyluréido)-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-diméthylaminoéthoxy)cyclohexane]indolin-2-one ;
 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-éthoxypipéridino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;
 30 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-glycylaminoéthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

* 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(N,N-diméthylglycylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

* 5-Chloro-3-spiro-[4-(N-(3-diméthylaminopropyl)carbamoylméthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

5 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(4-diméthylaminobutyrylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

* 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-hydroxyéthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

10 * 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(-L- γ -glutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

* 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(-L-pyroglutamylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

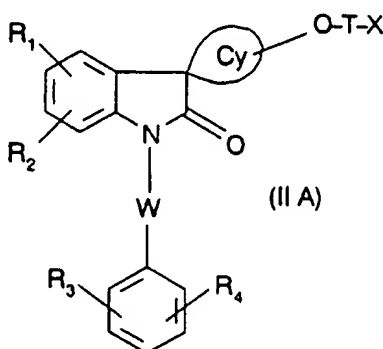
* 5-Ethoxy-3-spiro-[4-(2-(2-(2-hydroxyéthoxy)éthylamino)éthoxy)cyclohexane]-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)-2-méthoxybenzènesulfonyl]indolin-2-one ;

15 ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables étant particulièrement adaptés pour l'utilisation dans des formulations pharmaceutiques.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que :

(1) soit on fait réagir sur un composé de formule :

20

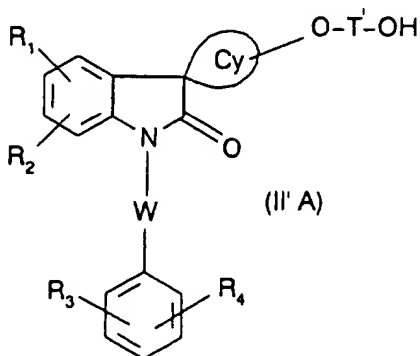


dans lequel R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W, Cy et T sont tels que définis pour (I) et dans lequel X est un groupe nucléofuge tel qu'un halogène, de préférence brome, chlore ou iode, ou un dérivé d'acide sulfonique, tel que tosyloxy, mésoxyloxy avec un dérivé de formule ZH

25 (1) dans lequel Z est tel que défini pour (I) comportant une fonction nucléophile capable de déplacer X, par exemple une amine primaire ou secondaire, de préférence secondaire, dans des solvants polaires, tels que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile, à des températures comprises entre 0° à 120°C, ou

bien X représente un groupe réductible, tel qu'un azide que l'on réduit ensuite en amino,

(2) soit lorsque $Z = -\text{COOH}$ on fait réagir un composé de formule :

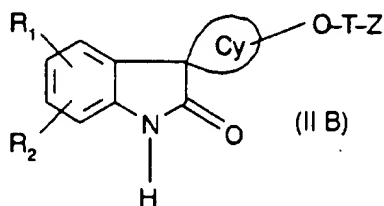


5

dans laquelle R_1 , R_2 , W , R_3 , R_4 , et Cy sont tels que définis pour (I) et T' représente $T-\text{CH}_2-$ avec un oxydant tel que l'oxyde de chrome dans un solvant acide tel que l'acide acétique dilué à une température comprise entre 0°C et 100°C , les bichromates alcalins ou les permanganates alcalins ou alcalino terreux ;

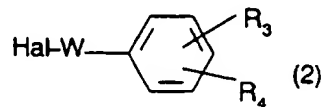
10

(3) soit on fait réagir un composé de formule :



15

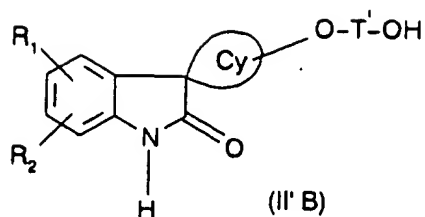
dans lequel R_1 , R_2 , Cy , T et Z sont tels que définis pour (I) avec un composé de formule :



20

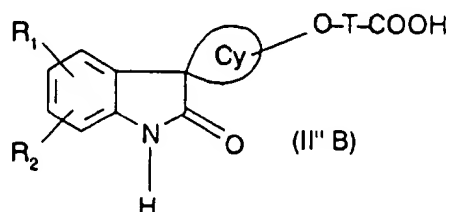
dans lequel W , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) et Hal représente un atome d'halogène dans un solvant anhydre tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane en présence d'un hydrure métallique comme par exemple l'hydrure de sodium ou d'un alcoolate alcalin comme par exemple le *tert*-butylate de potassium à des températures comprises entre -40° et 25°C ;

(4) soit lorsque $Z = -\text{COOH}$ on fait réagir un composé de formule :

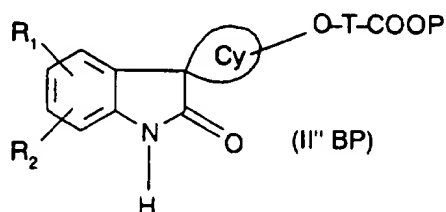


dans laquelle R_1 , R_2 , et Cy sont tels que définis précédemment pour (I) et T représente $T-CH_2$ avec un oxydant décrit ci-dessus pour la transformation de (II' A) en (I) puis ensuite, on protège éventuellement l'acide ainsi obtenu de formule :

5



dans lequel R_1 , R_2 , Cy et T sont tels que définis précédemment pour (I) par un groupement protecteur de l'acide carboxylique pour obtenir l'intermédiaire de formule :



10

dans lequel R_1 , R_2 , Cy et T sont tels que définis pour (I) et P représente un groupe protecteur choisi parmi un alkyle, un *tert*-butyle ou un benzyle et on soumet enfin ce composé (II''BP) à l'action d'un dérivé de formule (2), pour obtenir après déprotection un composé (I) ; un de leurs ammoniums quaternaires, oxydes, sulfones ou sels.

15

9. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

10.

Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I.1) selon la revendication 2 ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

20

11. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I.2) selon la revendication 3 ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I.3) selon la revendication 4 ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables.
- 5 13. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I.4) selon la revendication 5 ou un de ses sels, hydrates ou solvates pharmaceutiquement acceptables.
14. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé selon la revendication 7.
- 10 15. Composition pharmaceutique selon une quelconque des revendications 9 à 14 contenant également un autre principe actif.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 caractérisée en ce que l'autre principe actif est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II.
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II est l'irbésartan.
- 15 18. Composition pharmaceutique contenant une association de 5-éthoxy-1-[4-(N-*tert*-butylcarbamoyl)]-2-méthoxybenzènesulfonyl]-3-spiro-[4-(2-morpholino-éthoxy)cyclohexane]indolin-2-one et l'irbésartan.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/01666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D209/96 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 636 609 A (SANOFI) 1 February 1995 cited in the application see claims ---	1,9
A	EP 0 636 608 A (SANOFI) 1 February 1995 cited in the application see claims ---	1,9
A	WO 93 15051 A (ELF SANOFI) 5 August 1993 cited in the application see claims -----	1,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

a document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 1997

Date of mailing of the international search report

31.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-636609	01-02-95	FR-A- 2708606 JP-A- 7224034	10-02-95 22-08-95
EP-A-636608	01-02-95	FR-A- 2708605 AU-A- 6878994 CA-A- 2129215 CN-A- 1107467 FI-A- 943570 HU-A- 70408 JP-A- 7247269 NO-A- 942834 NZ-A- 264122 ZA-A- 9405656	10-02-95 09-02-95 31-01-95 30-08-95 31-01-95 30-10-95 26-09-95 31-01-95 26-07-96 09-03-95
WO-A-9315051	05-08-93	FR-A- 2686878 AU-A- 3504393 BR-A- 9303993 CA-A- 2107348 CZ-A- 9302037 EP-A- 0581939 HU-A- 68642 JP-T- 6507182 NO-A- 933482 NZ-A- 249158 SK-A- 105393 ZA-A- 9300649	06-08-93 01-09-93 02-08-94 31-07-93 13-04-94 09-02-94 28-07-95 11-08-94 29-11-93 27-02-96 10-08-94 02-09-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. internationale No
PCT/FR 96/01666

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D209/96 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 636 609 A (SANOFI) 1 Février 1995 cité dans la demande voir revendications	1,9
A	EP 0 636 608 A (SANOFI) 1 Février 1995 cité dans la demande voir revendications	1,9
A	WO 93 15051 A (ELF SANOFI) 5 Août 1993 cité dans la demande voir revendications	1,9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexes

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31.01.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/01666

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-636609	01-02-95	FR-A- 2708606	10-02-95
		JP-A- 7224034	22-08-95

EP-A-636608	01-02-95	FR-A- 2708605	10-02-95
		AU-A- 6878994	09-02-95
		CA-A- 2129215	31-01-95
		CN-A- 1107467	30-08-95
		FI-A- 943570	31-01-95
		HU-A- 70408	30-10-95
		JP-A- 7247269	26-09-95
		NO-A- 942834	31-01-95
		NZ-A- 264122	26-07-96
		ZA-A- 9405656	09-03-95

WO-A-9315051	05-08-93	FR-A- 2686878	06-08-93
		AU-A- 3504393	01-09-93
		BR-A- 9303993	02-08-94
		CA-A- 2107348	31-07-93
		CZ-A- 9302037	13-04-94
		EP-A- 0581939	09-02-94
		HU-A- 68642	28-07-95
		JP-T- 6507182	11-08-94
		NO-A- 933482	29-11-93
		NZ-A- 249158	27-02-96
		SK-A- 105393	10-08-94
		ZA-A- 9300649	02-09-93
